



## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: 2000086657 A

(43) Date of publication of application: 28.03.2000

(51) Int. Cl. C07D413/04  
A61K 31/44

(21) Application number: 10272467  
(22) Date of filing: 10.09.1998

(71) Applicant: TEIKOKU HORMONE MFG CO LTD

(72) Inventor: MINAMI NOBUYOSHI  
SATO MICHITAKA  
HASUMI KOICHI  
YAMAMOTO NORIO  
KEINO KATSUYUKI  
MATSUI TERUAKI  
KANEDA ARIHIRO  
OTA SHUJI  
SAITOU NORIHISA  
SATO HIDEICHIRO  
ASAU AKIRA  
DOI SATORU  
KOBAYASHI MOTOHIRO  
SATO JUN  
ASANO SO

## (54) 5-AMINOISOXAZOLE DERIVATIVE

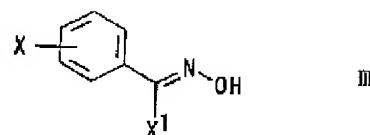
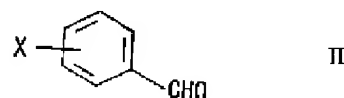
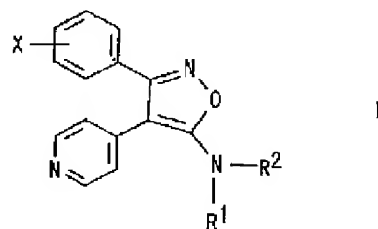
## (57) Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain the subject new compound having excellent inhibitory effect on P38 MAP kinase especially activating a certain kind of transcription factor, and useful as a treatment agent for tumor necrosis factor(TNF)- $\alpha$ -related diseases, interleukin-1-related diseases, cyclooxygenaseII-related diseases, or the like based on the above inhibitory activity.

SOLUTION: This new compound (or a salt thereof) is represented by formula I (X is H or a halogen; R1 is H or a lower alkyl; R2 is H, an organic sulfonyl or the like; wherein, when X is H, R1 and R2 are each not H at the same time), e.g. 3-(4-fluorophenyl)-5-methylamino-4-(4-pyridyl) isoxazole. The compound of formula I where R1 and R2 are each H is obtained by treating an aldehyde compound of formula II with hydroxylamine (salt) to form an oxime compound, which is then halogenated, and the resulting halide of formula

III is then reacted with acetonitrile. A dose of the compound of formula I is pref. 0.1-2 mg/kg.

COPYRIGHT: (C)2000,JPO



(19)日本国特許庁 (J P)

## (12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開2000-86657

(P2000-86657A)

(43)公開日 平成12年3月28日(2000.3.28)

(51)Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テーマコード*(参考)	
C 0 7 D 413/04	2 1 3	C 0 7 D 413/04	2 1 3	4 C 0 6 3
A 6 1 K 31/44	ABA	A 6 1 K 31/44	ABA	4 C 0 8 6
	ABD		ABD	
	ABE		ABE	
	ABG		ABG	

審査請求 未請求 請求項の数21 F D (全 28 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願平10-272467

(22)出願日 平成10年9月10日(1998.9.10)

(71)出願人 000002990

帝国臓器製薬株式会社

東京都港区赤坂2丁目5番1号

(72)発明者 南 信義

神奈川県横浜市旭区本宿町60-12

(72)発明者 佐藤 通隆

神奈川県川崎市高津区新作4-10-11-205

(72)発明者 蓮見 幸市

東京都町田市鶴間3-16-20

(74)代理人 100060782

弁理士 小田島 平吉 (外2名)

最終頁に続く

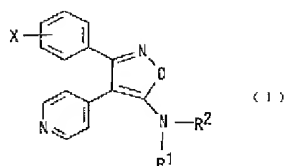
(54)【発明の名称】 5-アミノイソキサゾール誘導体

(57)【要約】

【課題】 P38MAPキナーゼ阻害作用及びそれに基づくTNF- $\alpha$ 、IL-1、IL-6、COX-II等の産生阻害作用を有しており、TNF- $\alpha$ 関連疾患、IL-1関連疾患、IL-6関連疾患又はCOX-II関連疾患等の治療剤として有用な化合物を提供すること。

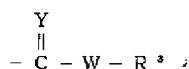
【解決手段】 本発明は、式

【化1】



式中、Xは水素又はハロゲン原子を表わし；R<sup>1</sup> は水素原子又は低級アルキル基を表わし；R<sup>2</sup> は水素原子、低級アルキル基、アラルキル基、有機スルホニル基又は

【化2】

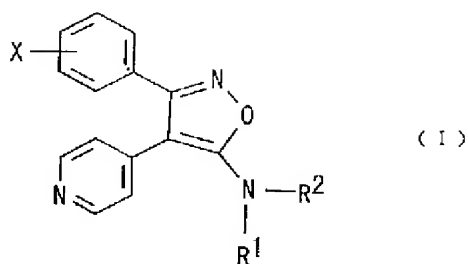


を表わし、ここでR<sup>3</sup> は水素原子又は有機残基を表わし、Yは酸素又は硫黄原子を表わし、Wは直接結合、酸素原子又は-NH-を表わす、ただし、Xが水素原子であるとき、R<sup>1</sup> 及びR<sup>2</sup> は同時に水素原子を表わさないものとする、で示される5-アミノイソキサゾール誘導体又はその塩に関する。

## 【特許請求の範囲】

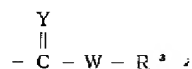
## 【請求項1】 式

## 【化1】



式中、Xは水素又はハロゲン原子を表わし、R<sup>1</sup> は水素原子又は低級アルキル基を表わし、R<sup>2</sup> は水素原子、低級アルキル基、アラルキル基、有機スルホニル基又は

## 【化2】



を表わし、ここでR<sup>3</sup> は水素原子又は有機残基を表わし、Yは酸素又は硫黄原子を表わし、Wは直接結合、酸素原子又は-NH-を表わす、ただし、Xが水素原子であるとき、R<sup>1</sup> 及びR<sup>2</sup> は同時に水素原子を表わさないものとする、で示される5-アミノイソキサゾール誘導体又はその塩。

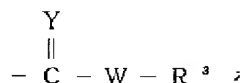
【請求項2】 Xが水素原子、4-フルオロ基又は3-クロロ基を表わす請求項1記載の5-アミノイソキサゾール誘導体又はその塩。

【請求項3】 Xが4-フルオロ基又は3-クロロ基を表わし、且つR<sup>1</sup> 及びR<sup>2</sup> が共に水素原子を表わす請求項1記載の5-アミノイソキサゾール誘導体又はその塩。

【請求項4】 R<sup>1</sup> が水素原子を表わす請求項1記載の5-アミノイソキサゾール誘導体又はその塩。

【請求項5】 R<sup>2</sup> が

## 【化3】



を表わす請求項1記載の5-アミノイソキサゾール誘導体又はその塩。

【請求項6】 R<sup>3</sup> で表わされる有機残基が、置換もしくは未置換で飽和もしくは不飽和の直鎖状、分岐鎖状又は環状の炭化水素基、置換もしくは未置換の複素環式基又は置換カルボニル基を表わす請求項5記載の5-アミノイソキサゾール誘導体又はその塩。

【請求項7】 置換もしくは未置換で飽和もしくは不飽和の直鎖状、分岐鎖状又は環状の炭化水素基が、置換もしくは未置換のアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、架橋シクロアルキル又はスピロアルキル基である請求項6記載の5-アミノイソキサゾール誘導体又はその塩。

【請求項8】 置換もしくは未置換の複素環式基における複素環式基が、N、O及びSから選ばれるヘテロ原子を1〜4個含有し且つ一つの環が4〜8員環である単環式もしくは多環式の飽和もしくは不飽和複素環であり、該複素環は環状の炭化水素基と縮合していてもよい請求項6記載の5-アミノイソキサゾール誘導体又はその塩。

【請求項9】 置換カルボニル基が、置換もしくは未置換のアルキルオキシカルボニル、アルキルカルボニル又はアリールカルボニル基である請求項6記載の5-アミノイソキサゾール誘導体又はその塩。

【請求項10】 R<sup>3</sup> で表わされる有機残基が、置換もしくは未置換のアルキル、シクロアルキル又はアリール基；置換もしくは未置換の複素環式基であり、該複素環式基が、N、O及びSから選ばれるヘテロ原子を1又は2個含有し且つ一つの環が5もしくは6員環である単環式もしくは二環式の飽和もしくは不飽和複素環式基であり、該複素環はフェニル基と縮合していてもよい複素環式基；或いは置換もしくは未置換の低級アルキルオキシカルボニル又はフェニルカルボニル基である請求項6記載の5-アミノイソキサゾール誘導体又はその塩。

【請求項11】 置換もしくは未置換のアルキル、シクロアルキル又はアリール基が、場合によりハロゲン原子、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、低級アルカノイルオキシ基、アリールカルボニルオキシ基、アリールオキシ基、メルカプト基、低級アルキルチオ基、低級アルカノイルチオ基、アリールカルボニルチオ基、アリールチオ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルカノイルアミノ基、アリールカルボニルアミノ基、アラルキルオキシカルボニルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、N-低級アルキル-N-低級アルコキシカルボニルアミノ基、グアニジノ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルボニル基、アリールカルボニル基、シクロアルキル基、アリール基（このアリール基は場合によりハロゲン原子、低級アルキル基、ハロゲン化低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキレンジオキシ基、ヒドロキシ基、低級アルカノイルオキシ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルカノイルアミノ基、アラルキルオキシカルボニルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ基及びニトロ基から選ばれる1〜3個の置換基で置換されていてもよい）及びN、S及びOから選ばれるヘテロ原子を1又は2個含有し且つ一つの環が5もしくは6員環でありベンゼン環と縮合していてもよい単環式もしくは二環式の飽和もしくは不飽和複素環式基（この複素環式基は場合によりハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基及びニトロ基から選ばれる1もしくは2個の置換基で置換されていてもよい）から選ばれる1〜3個の置換基で

置換されていてもよいアルキル基；場合により低級アルキル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、低級アルカノイルオキシ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基及びオキソ基から選ばれる1もしくは2個の置換基で置換されていてもよいシクロアルキル基；或いはは場合によりハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキレンジオキシ基、ヒドロキシ基、低級アルカノイルオキシ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルカノイルアミノ基及びニトロ基から選ばれる1～3個の置換基で置換されていてもよいアリール基を表わす請求項10記載の5-アミノイソキサゾール誘導体又はその塩。

【請求項12】 置換もしくは未置換のアルキル基が、場合によりヒドロキシ基、低級アルコキシ基、低級アルカノイルオキシ基、アリールオキシ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、アラキルオキシカルボニルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、N-低級アルキル-N-低級アルコキシカルボニルアミノ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級シクロアルキル基、アリール基（このアリール基は場合によりハロゲン原子、低級アルキル基、ハロゲン化低級アルキル基、低級アルコキシ基、ヒドロキシ基、低級アルカノイルオキシ基、アミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ基及びニトロ基から選ばれる1もしくは2個の置換基で置換されていてもよい）及びN及びSから選ばれるヘテロ原子を1個含有し且つ一つの環が5員環であって、ベンゼン環と縮合していてもよい単環式もしくは二環式の不飽和複素環式基（この複素環式基は場合により低級アルキル基で置換されていてもよい）から選ばれる1もしくは2個の置換基で置換されていてもよい低級アルキル基である請求項11記載の5-アミノイソキサゾール誘導体又はその塩。

【請求項13】 置換もしくは未置換のシクロアルキル又はアリール基が、未置換の炭素原子数が5～7個のシクロアルキル基又は未置換の炭素原子数が6～10個のアリール基を表わす請求項11記載の5-アミノイソキサゾール誘導体又はその塩。

【請求項14】 置換もしくは未置換の複素環式基が、場合によりハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキレンジオキシ基、ヒドロキシ基、低級アルカノイルオキシ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルカノイルアミノ基、アラキルオキシカルボニル基、低級アルコキシカルボニル基及びニトロ基から選ばれる1～3個の置換基で置換されていてもよい複素環式基である請求項6記載の5-アミノイソキサゾール誘導体又はその塩。

【請求項15】 置換もしくは未置換の複素環式基が、1個のアラキルオキシカルボニル基又は低級アルコキシカルボニル基で置換されていてもよく、N及びOから選ばれるヘテロ原子を1又は2個含有し且つ一つの環が

5もしくは6員環であって、ベンゼン環と縮合していてもよい単環式もしくは二環式の飽和もしくは不飽和複素環式基である請求項14記載の5-アミノイソキサゾール誘導体又はその塩。

【請求項16】 置換もしくは未置換の低級アルキルオキシカルボニル又はフェニルカルボニル基が、それぞれ場合によりヒドロキシ基、低級アルコキシ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基又はアリール基（このアリール基は場合によりハロゲン原子、低級アルキル基、ハロゲン化低級アルキル基、低級アルコキシ基、ヒドロキシ基、低級アルカノイルオキシ基、アミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ基及びニトロ基から選ばれる置換基で置換されていてもよい）で置換されていてもよい低級アルキルオキシカルボニル基；或いは場合によりハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ヒドロキシ基、アミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ基又はニトロ基で置換されていてもよいフェニルカルボニル基である請求項10記載の5-アミノイソキサゾール誘導体又はその塩。

【請求項17】 置換もしくは未置換の低級アルキルオキシカルボニル基又は置換もしくは未置換のフェニルカルボニル基がそれぞれ未置換の低級アルコキシカルボニル基又は未置換のフェニルカルボニル基を表わす請求項16記載の5-アミノイソキサゾール誘導体又はその塩。

【請求項18】 Yが酸素原子を表わし且つWが直接結合を表わす請求項1記載の5-アミノイソキサゾール誘導体又はその塩。

【請求項19】 請求項1記載の式(I)の5-アミノイソキサゾール誘導体又はその塩を有効成分として含有することを特徴とするP38MAPキナーゼ阻害剤。

【請求項20】 請求項1記載の式(I)の5-アミノイソキサゾール誘導体又はその塩を有効成分として含有することを特徴とする腫瘍壊死因子- $\alpha$ 関連疾患、インターロイキン-1関連疾患、インターロイキン-6関連疾患又はシクロオキシゲナーゼII関連疾患の処置剤。

【請求項21】 腫瘍壊死因子- $\alpha$ 関連疾患、インターロイキン-1関連疾患、インターロイキン-6関連疾患又はシクロオキシゲナーゼII関連疾患が、慢性関節リウマチ、悪液質、急性感染症、急性炎症、慢性炎症、悪性腫瘍、自己免疫疾患、糖尿病、乾癬、クローン病、AIDS、虚血性心疾患、脳血管障害、髄膜炎、結核、多発性大脳硬化症、敗血症、DIC、多発性骨髄腫、キャッスルマン病、メサングウム細胞増殖性腎炎、大腸ポリープ又は結腸癌である請求項20記載の処置剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は新規な5-アミノイソキサゾール誘導体又はその塩に関する。本発明の化合物は、P38MAPキナーゼ(CSBPキナーゼ)阻害

作用及びそれに基づく腫瘍壊死因子- $\alpha$  (以下「TNF- $\alpha$ 」という)、インターロイキン-1 (以下「IL-1」という)、インターロイキン-6 (以下「IL-6」という) 又はシクロオキシゲナーゼ II (以下「COX-II」という) 等の産生阻害作用を有しており、TNF- $\alpha$  関連疾患、IL-1 関連疾患、IL-6 関連疾患又はCOX-II 関連疾患等の治療剤として有用である。

#### 【0002】

【従来の技術】TNF- $\alpha$ 、IL-1、IL-6 及びCOX-II は、主にマクロファージ、好中球などの免疫担当細胞から産生される蛋白質であり、例えば免疫調節機能や炎症症状等に関与する重要な因子の一つである。また、TNF- $\alpha$  等は、造血系、内分泌系、神経系等における多くの生体反応にも関与する因子として知られている。従って、TNF- $\alpha$  等が過剰に又は制御されずに生体内で産生されることは、TNF- $\alpha$  等の関連疾患の生起や悪化と深い関連があると考えられている。

【0003】他方、生体内の種々の細胞内に存在するP38MAPキナーゼはある種の転写因子を特に活性化することが知られている。すなわち、NF- $\kappa$ B、AP-1、CREB等の転写因子は、TNF- $\alpha$ 、IL-1、IL-6、COX-II 等に共通したある配列のDNAに結合し転写を促進するが、細胞核内でP38MAPキナーゼの作用によりこれらの転写因子は活性化され、その結果、転写されたmRNAからTNF- $\alpha$  等の蛋白が合成される。また、カルシウムイオンの存在下に核外に出たmRNAは、特定の配列を持った蛋白と結合することにより不活性状態となり、速やかに分解されるが、リン酸化により活性化されたP38MAPキナーゼが存在すると、mRNAは該蛋白と解離して活性化された状態になり、その結果、この経路においても、TNF- $\alpha$ 、IL-1、IL-6、COX-II 等の蛋白合成が促進されると考えられている。

【0004】従って、このP38MAPキナーゼを阻害することによりTNF- $\alpha$ 、IL-1、IL-6、COX-II 等の産生は阻害されと考えられ、この考えに沿ってP38MAPキナーゼ阻害作用及びそれに基づくTNF- $\alpha$ 、IL-1、IL-6、COX-II 等の産生阻害作用を有する化合物がいくつか提案されている (例えば、Bioorganic & Medicinal Chemistry, Vol.5, No.1, pp49-64, 1997及び特開平7-503017号公報参照)。

【0005】これらのTNF- $\alpha$  産生阻害剤、IL-1 産生阻害剤、IL-6 産生阻害剤又はCOX-II 産生阻害剤は、TNF- $\alpha$  関連疾患、IL-1 関連疾患、IL-6 関連疾患又はCOX-II 関連疾患、例えば、慢性関節リウマチ、悪液質、急性感染症、急性炎症、慢性炎症、悪性腫瘍、自己免疫疾患、糖尿病、乾癬、クローン病、AIDS、虚血性心疾患、脳血管障害、髄膜炎、

結核、多発性大脳硬化症、敗血症、DIC、多発性骨髄腫、キャスルマン病、メサングウム細胞増殖性腎炎、大腸ポリープ、結腸癌等の疾患の処置又は予防に有効であろうと期待されている。

#### 【0006】

【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、優れたP38MAPキナーゼ阻害作用を示す一群の5-アミノイソキサゾール誘導体又はその塩を提供することにある。

【0007】本発明の別の目的は、優れたP38MAPキナーゼ阻害作用に基づくTNF- $\alpha$  関連疾患、IL-1 関連疾患、IL-6 関連疾患又はCOX-II 関連疾患の処置剤を提供することにある。

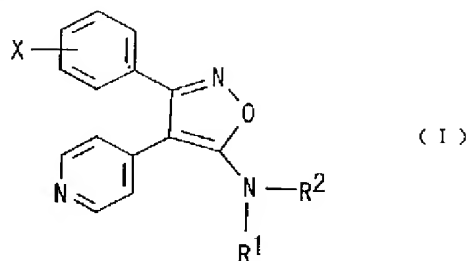
#### 【0008】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、5-アミノイソキサゾール誘導体において、該イソキサゾール環の3-位がハロゲンで置換されていてもよいフェニル基で置換されており且つ4-位が4-ピリジル基で置換された化合物が、優れたP38MAPキナーゼ阻害作用を有しており、それに基づくTNF- $\alpha$ 、IL-1、IL-6、COX-II 等の産生阻害作用を有することを見出した。

【0009】しかして、本発明によれば一般式 (I)

#### 【0010】

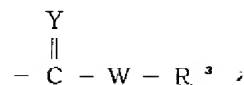
#### 【化4】



【0011】式中、Xは水素又はハロゲン原子を表わし、R<sup>1</sup> は水素原子又は低級アルキル基を表わし、R<sup>2</sup> は水素原子、低級アルキル基、アラルキル基、有機スルホニル基又は

#### 【0012】

#### 【化5】



【0013】を表わし、ここでR<sup>3</sup> は水素原子又は有機残基を表わし、Yは酸素又は硫黄原子を表わし、Wは直接結合、酸素原子又は-NH-を表わす、ただし、Xが水素原子であるとき、R<sup>1</sup> 及びR<sup>2</sup> は同時に水素原子を表わさないものとする、で示される5-アミノイソキサゾール誘導体又はその塩が提供される。

【0014】本明細書において、「低級」なる語は、この語が付された基又は化合物の炭素原子数が6個以下、

好ましくは4個以下であることを意味する。

【0015】しかして、「低級アルキル基」としては、例えばメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、*n*-ヘキシル基等を挙げることができる。

【0016】「アラルキル基」は、アリール基で置換されたアルキル基であり、好ましくはアリール置換低級アルキル基、例えばベンジル、1-フェニルエチル、2-フェニルエチル、1-フェニルプロピル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル、ジフェニルメチル基等が挙げられる。

【0017】また、「有機スルホニル基」は、有機スルホン酸からヒドロキシ基を除いた残基であり、例えば、メタンスルホニル、エタンスルホニル、ベンゼンスルホニル、*p*-トルエンスルホニル基等が挙げられる。一方、「ハロゲン原子」には、フッ素、塩素、臭素及びヨウ素原子が含まれる。

【0018】記号R<sup>3</sup>で表わされる「有機残基」は、有機化合物からなる残基であれば特に制限はないが、本明細書においては、一般には、置換もしくは未置換で飽和もしくは不飽和の直鎖状、分岐鎖状又は環状の炭化水素基、置換もしくは未置換の複素環式基又は置換カルボニル基を意味する。

【0019】ここで、「置換もしくは未置換で飽和もしくは不飽和の直鎖状、分岐鎖状又は環状の炭化水素基」としては、好ましくは、置換もしくは未置換のアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、架橋シクロアルキル又はスピロアルキル基が挙げられ、更に好ましくは、置換もしくは未置換のアルキル、シクロアルキル又はアリール基が挙げられ、この中でも特に好ましいものとしては、置換もしくは未置換の低級アルキル、炭素原子数が5～7個のシクロアルキル又は炭素原子数が6～10個のアリール基が挙げられる。

【0020】本明細書において、「アルキル基」には一般に炭素原子数が1～20個のアルキル基が含まれ、例えば前記低級アルキル基に加えて、5-メチルヘキシル、*n*-オクチル、*n*-デシル、*n*-ドデシル、*n*-ヘキサデシル、*n*-オクタデシル基等が挙げられ、「アルケニル基」には一般に炭素原子数が2～20個のアルケニル基が含まれ、例えばビニル、アリル、1-プロペニル、イソプロペニル、2-ブテニル、1, 3-ブタジエニル、2-ペンテニル、1, 4-ヘキサジエニル、9-オクタデセニル基等が挙げられ、「アルキニル基」には一般に炭素原子数が2～20個のアルキニル基が含まれ、例えばエチニル、2-プロピニル、4-ペンチニル基等が挙げられる。また、「シクロアルキル基」には一般に炭素原子数が3～10個のシクロアルキル基が包

含され、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル基等が挙げられ、「シクロアルケニル基」には一般に炭素原子数が4～10個のシクロアルケニル基が含まれ、例えば2-シクロブテニル、2-シクロペンテニル、2-シクロヘキセニル基等が挙げられ、「アリール基」には一般に炭素原子数が6～20個のアリール基が含まれ、例えばフェニル、1-インデニル、1-ナフチル、2-ナフチル、1-アズレニル、2-アントリル、2-フェナントリル、1-アセナフテニル基等が挙げられる。更に、「架橋シクロアルキル基」には一般に炭素原子数が4～20個の架橋シクロアルキル基が含まれ、例えばビスシクロ[2, 2, 1]ヘプト-2-イル、ビスシクロ[3, 2, 1]オクト-2-イル、ビスシクロ[4, 3, 2]ウンデカ-2-イル、アダマンチル基等が挙げられ、「スピロアルキル基」には一般に炭素原子数が7～20個のスピロアルキル基が含まれ、例えばスピロ[4, 5]デカ-2-イル、スピロ[5, 5]デカ-3-イル基等が挙げられる。

【0021】また、本明細書において用いられる「置換もしくは未置換の複素環式基」における複素環式基は、好ましくは、N、O及びSから選ばれるヘテロ原子を1～4個含有し且つ一つの環が4～8員環である単環式もしくは多環式の飽和もしくは不飽和複素環であることができ、該複素環は環状の炭化水素基と縮合環を形成していてもよい。そのような複素環式基の中でも更に好ましいものとしては、N、O及びSから選ばれるヘテロ原子を1又は2個含有し且つ一つの環が5もしくは6員環である単環式もしくは二環式の飽和もしくは不飽和複素環式基であって、場合によりフェニル基と縮合していてもよい複素環式基を挙げることができる。

【0022】しかして、これらの「複素環式基」としては、例えばピロリル、フリル、チエニル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、トリアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピラニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、アゼピニル、アゾシニル、プリニル、ナフチジニル、プテリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、インドリル、イソインドリル、インダゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンズオキサゾリル、ベンズチアゾリル、キノリル、イソキノリル、クロメニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、カルバゾリル、フェナントリジニル、アクリジニル、ジベンズアゼピニル、インドリニル、イソインドリニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリル、クロマニル、イソクロマニル基等が挙げられる。

【0023】更に、上記「有機残基」の定義において用いられる「置換カルボニル基」なる語は、置換されたカ

ルボニル基を意味し、好ましくは、置換もしくは未置換のアルキルオキシカルボニル、アルキルカルボニル又はアリールカルボニル基が挙げられ、この中でも更に好ましいものとしては、置換もしくは未置換の低級アルキルオキシカルボニル又はフェニルカルボニル基を挙げることができる。

【0024】有機残基の定義において用いられる「置換もしくは未置換のアルキル基」における置換基としては、例えば、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、低級アルカノイルオキシ基、アリールカルボニルオキシ基、アリールオキシ基、メルカプト基、低級アルキルチオ基、低級アルカノイルチオ基、アリールカルボニルチオ基、アリールチオ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルカノイルアミノ基、アリールカルボニルアミノ基、アラルキルオキシカルボニルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、N-低級アルキル-N-低級アルコキシカルボニルアミノ基、グアニジノ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルボニル基、アリールカルボニル基、シクロアルキル基、アリール基（このアリール基は場合によりハロゲン原子、低級アルキル基、ハロゲン化低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキレンジオキシ基、ヒドロキシ基、低級アルカノイルオキシ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルカノイルアミノ基、アラルキルオキシカルボニルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ基及びニトロ基から選ばれる1～3個の置換基で置換されていることもよい）、N、S及びOから選ばれるヘテロ原子を1又は2個含有し且つ一つの環が5もしくは6員環でありベンゼン環と縮合していてもよい単環式もしくは二環式の飽和もしくは不飽和複素環式基

（この複素環式基は場合によりハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基及びニトロ基から選ばれる1もしくは2個の置換基で置換されていることもよい）等が挙げられ、該アルキル基はこれらから選ばれる1～3個の置換基で置換されていることができる。この中でも特に好適なものとしては、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、低級アルカノイルオキシ基、アリールオキシ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、アラルキルオキシカルボニルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、N-低級アルキル-N-低級アルコキシカルボニルアミノ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、シクロアルキル基、アリール基（このアリール基は場合によりハロゲン原子、低級アルキル基、ハロゲン化低級アルキル基、低級アルコキシ基、ヒドロキシ基、低級アルカノイルオキシ基、アミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ基及びニトロ基から選ばれる1もしくは2個の置換基で置換されていることもよい）並びにN及びSから選ばれるヘテロ原子を1個含

有し且つ一つの環が5員環でありベンゼン環と縮合していてもよい単環式もしくは二環式の不飽和複素環式基（この複素環式基は場合により低級アルキル基で置換されていることもよい）から選ばれる1又は2個の置換基で置換されていることもよい低級アルキル基を挙げることができる。

【0025】有機残基の定義において用いられる「置換もしくは未置換のシクロアルキル基」における置換基としては、例えば、低級アルキル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、低級アルカノイルオキシ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、オキソ基が挙げられ、該シクロアルキル基はこれらから選ばれる1又は2個の置換基で置換されていることができる。この中でも特に好適なものとしては、未置換で炭素原子数が5～7個のシクロアルキル基を挙げることができる。

【0026】有機残基の定義において用いられる「置換もしくは未置換のアリール基」における置換基としては、例えば、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキレンジオキシ基、ヒドロキシ基、低級アルカノイルオキシ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルカノイルアミノ基、ニトロ基等が挙げられ、該アリール基はこれらから選ばれる1～3個の置換基で置換されていることができる。この中でも特に好適なものとしては、未置換で炭素原子数が6～10個のアリール基を挙げることができる。

【0027】また、有機残基の定義において用いられる「置換もしくは未置換の複素環式基」における置換基としては、例えば、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキレンジオキシ基、ヒドロキシ基、低級アルカノイルオキシ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルカノイルアミノ基、アラルキルオキシカルボニル基、低級アルコキシカルボニル基、ニトロ基等が挙げられ、該複素環式基はこれらから選ばれる1～3個の置換基で置換されていることができる。この中でも特に好適なものとしては、場合により1個のアラルキルオキシカルボニル基又は低級アルコキシカルボニル基で置換されていることもよく、N及びOから選ばれるヘテロ原子を1又は2個含有し且つ一つの環が5もしくは6員環であって、ベンゼン環と縮合していてもよい単環式もしくは二環式の飽和もしくは不飽和複素環式基を挙げることができる。

【0028】更に、置換カルボニル基の定義において用いられる「置換もしくは未置換の低級アルキルオキシカルボニル基」としては、例えば、場合によりヒドロキシ基、低級アルコキシ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基及びアリール基（これらの基は場合によりハロゲン原子、低級アルキル基、ハロゲン化低級アルキル基、低級アルコキシ基、ヒドロキシ基、低級アルカノイルオキシ基、アミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ基もし

くはニトロ基で置換されていてもよい) から選ばれる1又は2個の置換基で置換されていてもよい低級アルキルオキシカルボニル基が挙げられ、この中でも特に好適なものとしては、未置換の低級アルキルオキシカルボニル基を挙げることができる。

【0029】また、置換カルボニル基の定義において用いられる「置換もしくは未置換のフェニルカルボニル基」としては、例えば、場合によりハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ヒドロキシ基、アミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ基及びニトロ基から選ばれる1〜3個の置換基で置換されていてもよいフェニルカルボニル基が挙げられ、この中でも特に好適なものとしては、未置換のフェニルカルボニル基を挙げることができる。

【0030】さらに、本明細書において、「低級アルコキシ基」は、低級アルキル部分が前記の意味を有する低級アルキルオキシ基であり、例えば、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、*i*-プロポキシ、*n*-ブトキシ、*t*-ブトキシ基等が挙げられる。

【0031】「低級アルカノイルオキシ基」は、低級アルキル部分が前記の意味を有する低級アルキルカルボニルオキシ基であり、例えば、アセトキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシ、バレリルオキシ基等が挙げられる。

【0032】「アリールカルボニルオキシ基」としては、例えば、ベンゾイルオキシ、4-ニトロベンゾイルオキシ、2-ナフトイルオキシ基等が挙げられる。

【0033】「アリールオキシ基」としては、例えばフェノキシ、4-メチルフェノキシ、1-ナフトキシ基等が挙げられる。

【0034】「低級アルキルチオ基」としては、例えば、メチルチオ、エチルチオ、イソプロピルチオ基等が挙げられる。

【0035】「低級アルカノイルチオ基」としては、例えば、アセチルチオ、プロピオニルチオ基等が挙げられる。

【0036】「アリールカルボニルチオ基」としては、例えば、ベンゾイルチオ、1-ナフトイルチオ基等が挙げられる。

【0037】「アリールチオ基」としては、例えば、フェニルチオ、2-ナフトイルチオ基等が挙げられる。

【0038】「低級アルキルアミノ基」としては、例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、*n*-プロピルアミノ基等が挙げられる。

【0039】「ジ低級アルキルアミノ基」としては、例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジ-*n*-プロピルアミノ基等が挙げられる。

【0040】「低級アルカノイルアミノ基」としては、例えば、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ基等が挙げられる。

【0041】「アリールカルボニルアミノ基」としては、例えば、ベンゾイルアミノ基等が挙げられる。

【0042】「アラルキルオキシカルボニルアミノ基」としては、例えば、ベンジルオキシカルボニルアミノ、4-ブロモベンジルオキシカルボニルアミノ、4-メトキシベンジルオキシカルボニルアミノ、4-ニトロベンジルオキシカルボニルアミノ基等が挙げられる。

【0043】「低級アルコキシカルボニルアミノ基」としては、例えば、*t*-ブトキシカルボニルアミノ基等が挙げられる。

【0044】「*N*-低級アルキル-*N*-低級アルコキシカルボニルアミノ基」としては、例えば、*N*-メチル-*N*-*t*-ブトキシカルボニルアミノ、*N*-エチル-*N*-*t*-ブトキシカルボニルアミノ基等が挙げられる。

【0045】「低級アルコキシカルボニル基」としては、例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、*t*-ブトキシカルボニル基等が挙げられる。

【0046】「アラルキルオキシカルボニル基」としては、例えば、ベンジルオキシカルボニル、4-メトキシベンジルオキシカルボニル、4-ニトロベンジルオキシカルボニル基等が挙げられる。

【0047】「低級アルキルカルボニル基」としては、例えば、アセチル、プロピオニル基等が挙げられる。

【0048】「アリールカルボニル基」としては、例えば、ベンゾイル基等が挙げられる。

【0049】「ハロゲン化低級アルキル基」としては、例えば、トリフルオロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、ペンタフルオロエチル基等が挙げられる。

【0050】「低級アルキレンジオキシ基」としては、例えば、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、プロピレンジオキシ基等が挙げられる。

【0051】本発明において好ましい一群の化合物は、Xが水素原子、4-フルオロ基又は3-クロロ基を表わす場合の式(I)の化合物である。

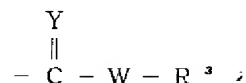
【0052】本発明において好ましい別の一群の化合物は、Xが4-フルオロ基又は3-クロロ基を表わし、且つR<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>が共に水素原子を表わす場合の式(I)の化合物である。

【0053】本発明において好ましい別の一群の化合物は、R<sup>1</sup>が水素原子を表わす場合の式(I)の化合物である。

【0054】本発明において好ましい別の一群の化合物は、R<sup>2</sup>が

【0055】

【化6】



【0056】を表わす場合の式(I)の化合物である。

【0057】本発明において好ましいさらに別の一群の

化合物は、Yが酸素原子を表わし且つWが直接結合を表わす場合の式(I)の化合物である。

【0058】本発明により提供される前記式(I)の化合物の代表例としては、後記実施例に掲げるものの他に次のものを挙げることができる。

【0059】3-(4-フルオロフェニル)-5-メチルアミノ-4-(4-ピリジル)イソキサゾール、5-イソブチルアミノ-3-(4-フルオロフェニル)-4-(4-ピリジル)イソキサゾール、3-(4-フルオロフェニル)-5-n-ペンチルアミノ-4-(4-ピリジル)イソキサゾール、3-(3-クロロフェニル)-5-エチルアミノ-4-(4-ピリジル)イソキサゾール、5-エチルアミノ-3-フェニル-4-(4-ピリジル)イソキサゾール、3-(4-フルオロフェニル)-5-(3-フェニルプロピルアミノ)-4-(4-ピリジル)イソキサゾール、3-(4-フルオロフェニル)-5-[2-(1-ナフチル)エチルアミノ]-4-(4-ピリジル)イソキサゾール、3-(3-クロロフェニル)-5-(2-フェニルエチルアミノ)-4-(4-ピリジル)イソキサゾール、3-フェニル-5-(2-フェニルエチルアミノ)-4-(4-ピリジル)イソキサゾール、3-(4-フルオロフェニル)-5-メタンスルホニルアミノ-4-(4-ピリジル)イソキサゾール、5-エタンスルホニルアミノ-3-(4-フルオロフェニル)-4-(4-ピリジル)イソキサゾール、3-(3-クロロフェニル)-5-(4-メチルベンゼンスルホニルアミノ)-4-(4-ピリジル)イソキサゾール、5-ベンゼンスルホニルアミノ-3-フェニル-4-(4-ピリジル)イソキサゾール、5-n-ヘプタノイルアミノ-3-(4-フルオロフェニル)-4-(4-ピリジル)イソキサゾール、3-(4-フルオロフェニル)-4-(4-ピリジル)-5-トリフルオロアセチルアミノイソキサゾール、5-(3-クロロプロピオニルアミノ)-3-(4-フルオロフェニル)-4-(4-ピリジル)イソキサゾール、3-(4-フルオロフェニル)-5-(3-ヒドロキシプロピオニルアミノ)-4-(4-ピリジル)イソキサゾール、5-エトキシアセチルアミノ-3-(4-フルオロフェニル)-4-(4-ピリジル)イソキサゾール、5-(3-アセトキシプロピオニルアミノ)-3-(4-フルオロフェニル)-4-(4-ピリジル)イソキサゾール、5-ベンゾイルオキシアセチルアミノ-3-(4-フルオロフェニル)-4-(4-ピリジル)イソキサゾール、3-(4-フルオロフェニル)-5-(3-フェノキシプロピオニルアミノ)-4-(4-ピリジル)イソキサゾール、3-(4-フルオロフェニル)-5-メルカプトアセチルアミノ-4-(4-ピリジル)イソキサゾール、3-(4-フルオロフェニル)-5-メチルチオアセチルアミノ-4-(4-ピリジル)イソキサゾール、5-アセチルチオアセチルアミノ-3-(4-

フルオロフェニル)-4-(4-ピリジル)イソキサゾール、5-ベンゾイルチオアセチルアミノ-3-(4-フルオロフェニル)-4-(4-ピリジル)イソキサゾール、3-(4-フルオロフェニル)-5-フェニルチオアセチルアミノ-4-(4-ピリジル)イソキサゾール、5-アミノアセチルアミノ-3-(4-フルオロフェニル)-4-(4-ピリジル)イソキサゾール、3-(4-フルオロフェニル)-5-(L-ロイシルアミノ)-4-(4-ピリジル)イソキサゾール、3-(4-フルオロフェニル)-5-メチルアミノアセチルアミノ-4-(4-ピリジル)イソキサゾール、5-ジエチルアミノアセチルアミノ-3-(4-フルオロフェニル)-4-(4-ピリジル)イソキサゾール、5-アセチルアミノアセチルアミノ-3-(4-フルオロフェニル)-4-(4-ピリジル)イソキサゾール、5-(N'-p-メトキシカルボベンゾキシ-L-アラニルアミノ)-3-(4-フルオロフェニル)-4-(4-ピリジル)イソキサゾール、5-(N'-カルボト-ブトキシ-グリシルアミノ)-3-(4-フルオロフェニル)-4-(4-ピリジル)イソキサゾール、5-アルギニルアミノ-3-(4-フルオロフェニル)-4-(4-ピリジル)イソキサゾール、5-カルボキシアセチルアミノ-3-(4-フルオロフェニル)-4-(4-ピリジル)イソキサゾール、5-(4-カルボキシブチルアミノ)-3-(4-フルオロフェニル)-4-(4-ピリジル)イソキサゾール、5-(3-ト-ブトキシカルボニルプロピオニルアミノ)-3-(4-フルオロフェニル)-4-(4-ピリジル)イソキサゾール、5-(3-ベンジルオキシカルボニルプロピオニルアミノ)-3-(4-フルオロフェニル)-4-(4-ピリジル)イソキサゾール、5-(3-カルバモイルプロピオニルアミノ)-3-(4-フルオロフェニル)-4-(4-ピリジル)イソキサゾール、5-(3-アセチルプロピオニルアミノ)-3-(4-フルオロフェニル)-4-(4-ピリジル)イソキサゾール、5-(3-ベンゾイルプロピオニルアミノ)-3-(4-フルオロフェニル)-4-(4-ピリジル)イソキサゾール、5-シクロペンチルアセチルアミノ-3-(4-フルオロフェニル)-4-(4-ピリジル)イソキサゾール、3-(4-フルオロフェニル)-5-(5-フェニル)ペンタノイルアミノ-4-(4-ピリジル)イソキサゾール、3-(4-フルオロフェニル)-5-(2-フルオロフェニルアセチルアミノ)-4-(4-ピリジル)イソキサゾール、3-(4-フルオロフェニル)-5-(4-イソプロピルフェニルアセチルアミノ)-4-(4-ピリジル)イソキサゾール、3-(4-フルオロフェニル)-5-(2-メトキシフェニルアセチルアミノ)-4-(4-ピリジル)イソキサゾール、3-(4-フルオロフェニル)-5-(2,3-ジメトキシフェニルアセチルアミノ)-4-(4-ピリジル)イソキサ

ザール、3-(4-フルオロフェニル)-5-(2,3-メチレンジオキシフェニルアセチルアミノ)-4-(4-ピリジル)イソキサゾール、3-(4-フルオロフェニル)-5-(2-ヒドロキシフェニルアセチルアミノ)-4-(4-ピリジル)イソキサゾール、3-(4-フルオロフェニル)-5-(4-メチルアミノフェニルアセチルアミノ)-4-(4-ピリジル)イソキサゾール、3-(4-フルオロフェニル)-5-(4-ジメチルアミノフェニルアセチルアミノ)-4-(4-ピリジル)イソキサゾール、5-(4-アセチルアミノフェニルアセチルアミノ)-3-(4-フルオロフェニル)-4-(4-ピリジル)イソキサゾール、5-(4-カルボベンゾキシアミノフェニルアセチルアミノ)-3-(4-フルオロフェニル)-4-(4-ピリジル)イソキサゾール、3-(4-フルオロフェニル)-4-(4-ピリジル)-5-(4-ピリジル)-5-(2-ピリジルアセチルアミノ)イソキサゾール、3-(4-フルオロフェニル)-4-(4-ピリジル)-5-(2-キノリルアセチルアミノ)イソキサゾール、3-(4-フルオロフェニル)-5-(3-ピペリジノプロピオニルアミノ)-4-(4-ピリジル)イソキサゾール、3-(4-フルオロフェニル)-4-(4-ピリジル)-5-(4-トリプトフィルアミノ)イソキサゾール、5-シクロペンチルカルボニルアミノ-3-(4-フルオロフェニル)-4-(4-ピリジル)イソキサゾール、3-(4-フルオロフェニル)-5-(4-メチルシクロヘキシルカルボニルアミノ)-4-(4-ピリジル)イソキサゾール、3-(4-フルオロフェニル)-5-(4-ヒドロキシシクロヘキシルカルボニルアミノ)-4-(4-ピリジル)イソキサゾール、5-(2-クロロベンゾイルアミノ)-3-(4-フルオロフェニル)-4-(4-ピリジル)イソキサゾール、3-(4-フルオロフェニル)-5-(4-ヒドロキシベンゾイルアミノ)-4-(4-ピリジル)イソキサゾール、5-(4-アセチルアミノベンゾイルアミノ)-3-(4-フルオロフェニル)-4-(4-ピリジル)イソキサゾール、3-(4-フルオロフェニル)-4-(4-ピリジル)-5-(3-ピロリルカルボニルアミノ)イソキサゾール、3-(4-フルオロフェニル)-5-(3-フロイルアミノ)-4-(4-ピリジル)イソキサゾール、3-(4-フルオロフェニル)-4-(4-ピリジル)-5-(2-テノイルアミノ)イソキサゾール、3-(4-フルオロフェニル)-5-(3-インドリルカルボニルアミノ)-4-(4-ピリジル)イソキサゾール、3-(4-フルオロフェニル)-5-(3-イソキノリルカルボニルアミノ)-4-(4-ピリジル)イソキサゾール、3-(4-フルオロフェニル)-5-(4-メチルピペラジニルカルボニルアミノ)-4-(4-ピリジル)イソキサゾ

ール、3-(3-クロロフェニル)-5-(4-クロロフェニルアセチルアミノ)-4-(4-ピリジル)イソキサゾール、3-(3-クロロフェニル)-5-(4-メチルフェニルアセチルアミノ)-4-(4-ピリジル)イソキサゾール、3-(3-クロロフェニル)-5-(4-ヒドロキシフェニルアセチルアミノ)-4-(4-ピリジル)イソキサゾール、5-(4-アミノフェニルアセチルアミノ)-3-(3-クロロフェニル)-4-(4-ピリジル)イソキサゾール、3-(3-クロロフェニル)-4-(4-ピリジル)-5-(3-チエニルアセチルアミノ)イソキサゾール、5-(4-アラニルアミノ)-3-(3-クロロフェニル)-4-(4-ピリジル)イソキサゾール、3-(3-クロロフェニル)-4-(4-ピリジル)-5-(4-キノリルカルボニルアミノ)イソキサゾール、5-エトキサリルアミノ-3-(4-フルオロフェニル)-4-(4-ピリジル)イソキサゾール、5-ベンジルオキシオキサリルアミノ-3-(4-フルオロフェニル)-4-(4-ピリジル)イソキサゾール、3-(4-フルオロフェニル)-5-(2-メトキシエトキシオキサリルアミノ)-4-(4-ピリジル)イソキサゾール、3-(4-フルオロフェニル)-5-(4-メトキシフェニルオキサリルアミノ)-4-(4-ピリジル)イソキサゾール、3-(4-フルオロフェニル)-5-(4-ニトロフェニルオキサリルアミノ)-4-(4-ピリジル)イソキサゾール、3-(4-フルオロフェニル)-5-メトキシカルボニルアミノ-4-(4-ピリジル)イソキサゾール、5-イソプロポキシカルボニルアミノ-3-(4-フルオロフェニル)-4-(4-ピリジル)イソキサゾール、3-(4-フルオロフェニル)-5-(4-メトキシベンジルオキシカルボニルアミノ)-4-(4-ピリジル)イソキサゾール、5-(4-クロロベンジルオキシカルボニルアミノ)-3-(4-フルオロフェニル)-4-(4-ピリジル)イソキサゾール、3-(4-フルオロフェニル)-5-(3-フリルメトキシカルボニルアミノ)-4-(4-ピリジル)イソキサゾール、5-(N'-エチルウレイド)-3-(4-フルオロフェニル)-4-(4-ピリジル)イソキサゾール、5-(N'-ベンジルウレイド)-3-(4-フルオロフェニル)-4-(4-ピリジル)イソキサゾール、3-(4-フルオロフェニル)-5-[N'-(p-メチルベンジル)ウレイド]-4-(4-ピリジル)イソキサゾール、3-(4-フルオロフェニル)-5-[フェニル(チオアセチルアミノ)]-4-(4-ピリジル)イソキサゾール、3-(4-フルオロフェニル)-5-ジメチルアミノ-4-(4-ピリジル)イソキサゾール、3-(4-フルオロフェニル)-5-[N-(4-メトキシフェニルアセチル)-N-メチルアミノ]-4-(4-ピリジル)イソキサゾール、3-(4-フルオロフェニル)-5-(N-エチル-N-フェニルアセチ

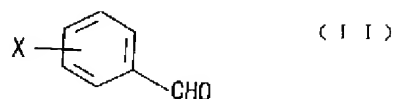
ルアミノ)-4-(4-ピリジル)イソキサゾール等。

【0060】本発明の式(I)の化合物は、また、塩を形成することができ、その塩の例としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸との塩；酢酸、蔞酸、クエン酸、乳酸、酒石酸、p-トルエンスルホン酸等の有機酸との塩等が挙げられ、中でも製薬学的に許容しうる塩が好ましい。

【0061】本発明によれば、前記式(I)においてR<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>が共に水素原子を表わす場合の式(I)の化合物は、式

【0062】

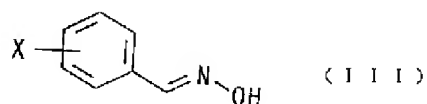
【化7】



【0063】式中、Xは前記の意味を有する、のアルデヒド化合物をヒドロキシルアミン又はその塩で処理し、得られる下記式

【0064】

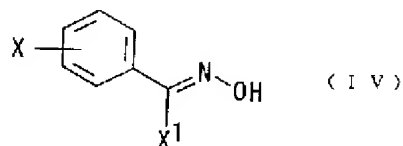
【化8】



【0065】式中、Xは前記の意味を有する、のオキシム化合物をハロゲン化し、次いで得られる下記式

【0066】

【化9】

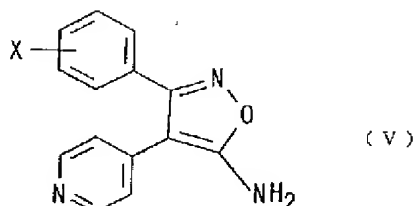


【0067】式中、X<sup>1</sup>はハロゲン原子を表わし、Xは前記の意味を有する、のハライド化合物と4-ピリジルアセトニトリルとを反応させることにより製造することができる。

【0068】かくして得られる、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>が共に水素原子を表わす場合の式(I)の化合物、すなわち式

【0069】

【化10】



【0070】式中、Xは前記の意味を有する、の化合物において、Xがハロゲン原子を表わす場合の式(V)の

化合物は従来の文献に未載の新規な化合物であり、本発明が目的とする化合物の一つである。

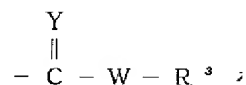
【0071】上記式(V)の化合物は、前記式(I)においてR<sup>1</sup>及び/又はR<sup>2</sup>が水素原子以外を表わす場合の本発明の式(I)の化合物を製造する際の重要な出発原料として使用することができる。

【0072】前記式(I)においてR<sup>1</sup>及び/又はR<sup>2</sup>が水素原子以外を表わす場合の本発明の式(I)の化合物は、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>で表わされる置換基の種類に依存して、例えば以下の(a)～(f)に述べるいずれかの方法で製造することができる。

方法(a)：前記式(I)においてR<sup>1</sup>が水素原子を表わし、R<sup>2</sup>が

【0073】

【化11】



【0074】を表わし、ここでYが酸素原子であり、Wが直接結合又は酸素原子を表わす場合の式(I)の化合物は、前記式(V)の化合物と式

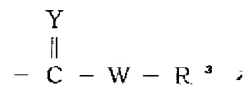
R<sup>3</sup>-W<sup>1</sup>-COOH (VI)

式中、W<sup>1</sup>は直接結合又は酸素原子を表わし、R<sup>3</sup>は前記の意味を有する、のカルボン酸又はその反応性誘導体とを反応させることにより製造することができる。

【0075】方法(b)：前記式(I)においてR<sup>1</sup>が水素原子を表わし、R<sup>2</sup>が

【0076】

【化12】

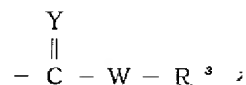


【0077】を表わし、ここでYが酸素原子であり、Wが酸素原子又は-NH-を表わす場合の式(I)の化合物は、前記式(V)の化合物をクロロギ酸フェニル及び式R<sup>3</sup>-OHのアルコール又は式R<sup>3</sup>-NH<sub>2</sub>のアミンで処理することにより製造することができる。

【0078】方法(c)：前記式(I)においてR<sup>1</sup>が水素原子を表わし、R<sup>2</sup>が

【0079】

【化13】



【0080】を表わし、ここでYが硫黄原子を表わす場合の式(I)の化合物は、Yが酸素原子を表わす場合の式(I)の化合物をローソン試薬で処理することにより製造することができる。

【0081】方法(d)：前記式(I)においてR<sup>1</sup>が水素原子を表わし、R<sup>2</sup>が低級アルキル基又はアラルキ

ル基を表わす場合の式 (I) の化合物は、(i)  $R^2$  が低級アルキルカルボニル基又はアラルキルカルボニル基を表わす場合の式 (I) の化合物を還元するか、或いは (ii) 前記式 (V) の化合物を低級アルキルハライド又はアラルキルハライドで処理する、ことにより製造することができる。

【0082】方法 (e)：前記式 (I) において  $R^1$  が水素原子を表わし、 $R^2$  が有機スルホニル基を表わす場合の式 (I) の化合物は、前記式 (V) の化合物を有機スルホン酸又はその反応性誘導体で処理することにより製造することができる。

【0083】方法 (f)：前記式 (I) において  $R^1$  が低級アルキル基を表わす場合の式 (I) の化合物は、 $R^1$  が水素原子を表わす場合の式 (I) の化合物を低級アルキルハライドで処理することにより製造することができる。

【0084】前記式 (I I) のアルデヒド化合物とヒドロキシルアミン又はその塩との反応は、一般に、不活性溶媒中、例えば水；メタノール、エタノール等のアルコール類；酢酸、プロピオン酸等の有機カルボン酸類等の中で行うことができる。反応温度は、通常、 $0^{\circ}\text{C}$  乃至反応混合物の還流温度、好ましくは室温乃至  $50^{\circ}\text{C}$  の範囲内の温度が適している。

【0085】式 (I I) のアルデヒド化合物に対するヒドロキシルアミン又はその塩の使用割合は、一般に、式 (I I) の化合物 1 モル当たり、ヒドロキシルアミン又はその塩を少なくとも 1 モル、好ましくは 1.05～2 モル、さらに好ましくは 1.1～1.5 モルの範囲内とすることができる。なお、本反応においてヒドロキシルアミンの塩を用いる場合には、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、酢酸ナトリウム等のアルカリの存在下に反応を行うことが望ましい。

【0086】得られる前記式 (I I I) のオキシム化合物のハロゲン化反応は、一般に、不活性有機溶媒中、例えばジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド等のアミド類；クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類等の中で、N-クロロこはく酸イミド、N-ブromoこはく酸イミド、スルフィルクロリド、塩素、臭素等のハロゲン化試薬で処理することにより行うことができる。反応温度は、通常、 $0^{\circ}\text{C}$  乃至  $50^{\circ}\text{C}$  の温度、好ましくは氷冷下乃至室温程度の温度が適している。

【0087】式 (I I I) のオキシム化合物に対するハロゲン化試薬の使用割合は、一般に、式 (I I I) の化合物 1 モル当たり、ハロゲン化試薬を少なくとも 1 モル、好ましくは 1～1.5 モル、さらに好ましくは 1.01～1.2 モルの範囲内とすることができる。

【0088】かくして得られる前記式 (I V) のハライド化合物と 4-ピリジルアセトニトリルとの反応は、一般に、不活性有機溶媒中、例えばメタノール、エタノール等のアルコール類；ジオキサン、テトラヒドロフラ

ン、ジメトキシエタン等のエーテル類等の中で、ナトリウムエトキシド、ナトリウムメトキシド、カリウム-tert-ブトキシド等の塩基の存在下に行うことができる。反応温度は、通常、 $0^{\circ}\text{C}$  乃至  $50^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは氷冷下乃至室温程度の温度が適している。

【0089】式 (I V) の化合物に対する 4-ピリジルアセトニトリルの使用割合は、一般に、式 (I V) の化合物 1 モル当たり、4-ピリジルアセトニトリルを少なくとも 1 モル、好ましくは 1～1.5 モル、さらに好ましくは 1～1.05 モルの範囲内とすることができる。

【0090】かくして、前記式 (V) の化合物を高収率で得ることができ、この化合物は、前述したように、本発明の式 (I) の化合物において  $R^1$  及び/又は  $R^2$  が水素原子以外を表わす場合の化合物を製造する際の重要な出発原料として使用することができる。

【0091】前記方法 (a) において、式 (V) の化合物と式 (V I) のカルボン酸又はその反応性誘導体（例えば、酸クロリド、酸無水物、混合酸無水物、活性アミド、活性エステル等）との反応は、一般に、不活性有機溶媒中、例えばジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等のエーテル類；ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類；ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド等のアミド類；ジメチルスルホキシド等の中で、必要に応じて、塩基、例えば 1, 8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン (DBU)、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジメチルアミノピリジン、ピリジン、N-メチルモルホリン等の存在下に行うことができる。反応温度は、使用する式 (V I) のカルボン酸又はその反応性誘導体の種類により異なるが、通常、 $0^{\circ}\text{C}$  乃至反応混合物の還流温度、好ましくは氷冷下乃至  $50^{\circ}\text{C}$  の範囲内の温度が適している。

【0092】方法 (a) において、式 (V I) のカルボン酸として遊離のカルボン酸を用いる場合、該カルボン酸は予め、例えば 1, 1-カルボニルジイミダゾール、1, 1-チオニルジイミダゾール等で処理してイミダゾリド等の反応性誘導体に変換しておくことが好ましい。

【0093】また、反応性誘導体として酸クロリドを用いる場合、該酸クロリドは予め、例えばイミダゾール及び DBU 等で処理してイミダゾリド等の他の反応性誘導体に変換して反応を行うこともできる。

【0094】なお、反応性誘導体として酸クロリドを用いて方法 (a) を行う場合、イソキサゾール環の 5-位のアミノ基以外にイソキサゾール環を構成する窒素原子にもカルボン酸残基が導入された化合物も生成することがあるが、該化合物は、続いて水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリで処理することにより本発明の式 (I) の化合物に変えることができる。

【0095】方法 (a) において、式 (V) の化合物に

対する式(VI)のカルボン酸又はその反応性誘導体の使用割合は、一般に、式(V)の化合物1モル当たり式(VI)のカルボン酸又はその反応性誘導体を少なくとも1モル、好ましくは1.5~10モル、さらに好ましくは2~5モルの範囲内とすることができる。また、塩基の使用量は、一般に、式(VI)のカルボン酸又はその反応性誘導体1モルあたり少なくとも1モル、好ましくは1~2モルの範囲内とすることができる。

【0096】前記方法(b)において、式(V)の化合物のクロロギ酸フェニル及び式  $R^3-OH$  のアルコール又は式  $R^3-NH_2$  のアミンによる処理は、一般に、不活性有機溶媒中、例えばジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等のエーテル類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類；ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド等のアミド類；ジメチルスルホキシド等の中で、DBU、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジメチルアミノピリジン、ピリジン、N-メチルモルホリン等の塩基の存在下に行うことができる。反応温度は、通常、0℃乃至反応混合物の還流温度、好ましくは氷冷下乃至50度の範囲内の温度が適している。

【0097】なお、方法(b)においては、一旦、中間体として5-位のアミノ基がフェノキシカルボニル化された化合物が生成するが、該化合物は、続いて反応溶液中に存在する式  $R^3-OH$  のアルコール又は式  $R^3-NH_2$  のアミンと反応して、本発明の式(I)の化合物となる。

【0098】方法(b)において、式(V)の化合物に対するクロロギ酸フェニルの使用割合は、一般に、式(V)の化合物1モル当たりクロロギ酸フェニルを少なくとも1モル、好ましくは1.5~10モル、さらに好ましくは2~5モルの範囲内とすることができる。また、式  $R^3-OH$  のアルコール又は式  $R^3-NH_2$  のアミンは、通常、大過剰量を用いることが好ましい。さらに、塩基は、一般に、クロロギ酸フェニル1モルあたり1~5モル、好ましくは1~2モルの範囲内の割合で用いることができる。

【0099】前記方法(c)において、Yが酸素原子を表わす場合の式(I)の化合物のローソン試薬による処理は、一般に、不活性有機溶媒中、例えばベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類等の中で行うことができる。反応温度は、通常、50℃乃至反応混合物の還流温度、好ましくは80℃乃至反応混合物の還流温度の範囲内の温度が適している。

【0100】方法(c)において用いられるローソン試薬とは、2,4-ビス(4-メトキシフェニル)-1,3-ジチア-2,4-ジホスフェタン-2,4-ジスルフィドのことであり、このローソン試薬は、一般に、Yが酸素原子を表わす場合の式(I)の化合物1モル当たりローソン試薬を少なくとも1モル、好ましくは1.0

5~1.5モルの範囲内の割合で用いることができる。

【0101】前記方法(d)、(i)における $R^2$ が低級アルキルカルボニル基又はアラルキルカルボニル基を表わす場合の式(I)の化合物の還元は、一般に、不活性有機溶媒中、例えばジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等のエーテル類等の中で、ボラン-テトラヒドロフラン錯体、アラン等で処理することにより行うことができる。反応温度は、通常、室温乃至反応混合物の還流温度、好ましくは50℃乃至反応混合物の還流温度の範囲内の温度が適している。

【0102】前記方法(d)、(ii)における式(V)の化合物の低級アルキルハライド又はアラルキルハライドによる処理は、一般に、不活性有機溶媒中、例えばジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等のエーテル類；ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド等のアミド類；ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類等の中で、水素化ナトリウム、ナトリウムアミド、カリウム-セーブトキシド等の塩基の存在下に行うことができる。上記処理において用いることのできる低級アルキルハライド又はアラルキルハライドとしては、例えばベンジルブロマイド、フェネチルブロマイド、メチルアイオダイド、エチルアイオダイド、イソプロピルアイオダイド等を挙げることができる。反応温度は、通常、0℃乃至反応混合物の還流温度、好ましくは氷冷下乃至室温程度の温度が適している。

【0103】式(V)の化合物に対する低級アルキルハライド又はアラルキルハライドの使用割合は、一般に、式(V)の化合物1モル当たり、ハライドを少なくとも1モル、好ましくは1.1~2モル、さらに好ましくは1.1~1.5モルの範囲内とすることができる。

【0104】前記方法(e)における有機スルホン酸又はその反応性誘導体(酸クロリド等)による処理は、一般に、不活性有機溶媒中、例えばジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等のエーテル類；ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類；ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド等のアミド類；ジメチルスルホキシド等の中で行うことができる。反応温度は、通常、0℃乃至反応混合物の還流温度、好ましくは氷冷下乃至室温程度の温度が適している。

【0105】なお、式(V)の化合物は、予め水素化ナトリウム、ナトリウムアミド、カリウム-セーブトキシド等の塩基で処理し、そのアミノ基を活性化させておくことが好ましい。

【0106】方法(e)において、式(V)の化合物に対する有機スルホン酸又はその反応性誘導体の使用割合は、一般に、式(V)の化合物1モル当たり有機スルホン酸又はその反応性誘導体を少なくとも1モル、好ましくは1~2モル、さらに好ましくは1.05~1.5モルの範囲内とすることができる。

【0107】前記方法(f)における $R^1$ が水素原子を表わす場合の式(I)の化合物の低級アルキルハライドによる処理は、一般に、不活性有機溶媒中、例えばジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等のエーテル類；ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド等のアミド類；ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類等の中で、水素化ナトリウム、ナトリウムアミド、カリウム- $\alpha$ -ブトキシド等の塩基の存在下に行うことができる。この処理において用いることのできる低級アルキルハライドとしては、例えばメチルアイオダイド、エチルアイオダイド、イソプロピルアイオダイド等を挙げることができる。反応温度は、通常、 $0^{\circ}\text{C}$ 乃至反応混合物の還流温度、好ましくは氷冷下乃至室温程度の温度が適している。

【0108】 $R^1$ が水素原子を表わす場合の式(I)の化合物に対する低級アルキルハライドの使用割合は、一般に、式(I)の化合物1モル当たり、低級アルキルハライドを少なくとも1モル、好ましくは1.1~1.5モルの範囲内とすることができる。

【0109】本低級アルキル化反応においては、式(I)の化合物における $R^1$ の水素原子の低級アルキル基への変換に加えて、副反応として $R^2$ で表わされる基の種類によって、該基にも低級アルキル基が導入されることがある。

【0110】なお、本明細書において説明した反応において、 $R^2$ で表わされる基がアミノ基、ヒドロキシ基、カルボキシ基等の反応に関与する可能性のある基を含有している場合、該基は適当な保護基、例えばアミノ基についてはベンジルオキシカルボニル基、 $\alpha$ -ブトキシカルボニル基等；ヒドロキシ基についてはアセトキシ基、メトキシメチル基等；カルボキシ基についてはメチルエステル、エチルエステル等で適宜保護しておき、反応終了後に該保護基を脱離するようにするのが有利である。

【0111】以上に述べた如くして製造される前記式(I)の化合物又はその塩は、それ自体既知の手段、例えば再結晶、蒸留、カラムクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー等の方法により、反応混合物から単離、精製することができる。

【0112】

【発明の効果】以上に説明した本発明の式(I)で表わされる5-アミノイソキサゾール誘導体又はその塩は、優れたP38MAPキナーゼ阻害作用及びそれに基づくTNF- $\alpha$ 、IL-1、IL-6及びCOX-II等の産生阻害作用を有しており、TNF- $\alpha$ 関連疾患、IL-1関連疾患、IL-6関連疾患、COX-II関連疾患等の治療剤として有用である。

【0113】本発明の式(I)の化合物又はその塩のP38MAPキナーゼ(P38MAPK)阻害作用は次のようにして測定することができる。

【0114】(1)P38MAPK結合阻害活性の測定  
P38MAPK結合阻害活性は、ヒト単球由来培養細胞であるTHP-1細胞のサイトゾール分画を使用して行った。すなわち、THP-1細胞をセルライセスバッファー(20mM トリス塩酸緩衝液(pH7.4)、1mM 塩化マグネシウム、1mM PMSF(フェニルメチルスルホニルフルオライド)、1mM ペプスタチンA、1mM ロイペプチン、10mg/ml アプロチニン)に懸濁した後、水中で超音波処理した。その後、100,000Xgで1時間超遠心し、得られる上清液(サイトゾール分画)の蛋白濃度を測定し、サイトゾール分画の蛋白濃度が1mg/mlとなるようにセルライセスバッファーで希釈した後に、小分け分注し、使用時まで $-80^{\circ}\text{C}$ で保存した。

【0115】結合阻害活性は、THP-1細胞のサイトゾール分画(100 $\mu\text{g}$ 蛋白量)と被験化合物を $15^{\circ}\text{C}$ で30分間インキュベートした後、ラジオリガンドとして $^3\text{H}$ -SB202190(925GBq/mmol、アマシャム社製、英国)を1.11KBq添加し、 $15^{\circ}\text{C}$ で3時間反応させた。非特異的結合は、20 $\mu\text{M}$ のSB203580を添加して測定した。遊離及び結合型放射性リガンドを分離するために、チャコール溶液(1%チャコール、0.1%デキストランT-70)を加えた後、15分間氷冷し、遠心分離(3,000rpm、10分、 $4^{\circ}\text{C}$ )した。得られる上清中の放射活性は、液体シンチレーターを加え、液体シンチレーションカウンターを用いて測定した。

【0116】なお、ラジオリガンドとして用いた $^3\text{H}$ -SB202190は、4-(4-フルオロフェニル)-2-(4-ヒドロキシ-3,5-ジ- $^3\text{H}$ -フェニル)-5-(4-ピリジル)イミダゾールであり、非特異的結合の測定のために添加したSB203580は、4-(4-フルオロフェニル)-2-(4-メタンスルホニルフェニル)-5-(4-ピリジル)イミダゾールである。

【0117】本発明の化合物の測定結果を下記に示す。

【0118】

化 合 物	$\text{IC}_{50}$ (nM)
実施例2	0.241
実施例18	0.27
実施例20	0.020
実施例28	0.44
実施例58	7.05
実施例61	8.1
実施例78	4.7

上記のとおり、本発明の前記式(I)の化合物又はその塩は、優れたP38MAPK結合阻害活性を有しており、P38MAPキナーゼ阻害剤として、ヒト、その他の哺乳動物に対する治療、処置のため、経口投与又は非経口投与(例えば筋注、静注、直腸投与、経皮投与な

ど)することができる。

【0119】本発明の化合物は、薬剤として用いる場合、その用途に応じて、固体形態(例えば、錠剤、硬カプセル剤、軟カプセル剤、顆粒剤、散剤、細粒剤、丸剤、トローチ錠など)、半固体形態(例えば坐剤、軟膏など)又は液体形態(注射剤、乳剤、懸濁液、ローション、スプレーなど)のいずれかの製剤形態に調製して用いることができる。しかして、上記製剤に使用し得る無毒性の添加物としては、例えば、でん粉、ゼラチン、ブドウ糖、乳糖、果糖、マルトース、炭酸マグネシウム、タルク、ステアリン酸マグネシウム、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース又はその塩、アラビアゴム、ポリエチレングリコール、*p*-ヒドロキシ安息香酸アルキルエステル、シロップ、エタノール、プロピレングリコール、ワセリン、カーボワックス、グリセリン、塩化ナトリウム、亜硫酸ナトリウム、リン酸ナトリウム、クエン酸等が挙げられる。該薬剤はまた、治療的に有用な他の薬剤を含有することもできる。

【0120】該薬剤中における本発明の化合物の含有量はその剤形に応じて異なるが、一般に、固体及び半固体形態の場合には0.1~50重量%の濃度で、そして液体形態の場合には0.05~10重量%の濃度で含有していることが望ましい。

【0121】本発明の化合物の投与量は、対象とするヒトをはじめとする温血動物の種類、投与経路、症状の軽重、医者等の診断等により広範に変えることができるが、一般には、1日当たり、0.02~10mg/kg、好適には0.1~2mg/kgとすることができる。しかし、患者の症状の軽重、医者等の診断に応じて上記範囲の下限よりも少ない量又は上限よりも多い量を投与することはもちろん可能である。上記投与量は1日1回又は数回に分けて投与することができる。

【0122】

【実施例】以下、実施例により本発明をさらに具体的に説明する。

【0123】実施例 1

(a) 4-フルオロベンズアルデヒドオキシムの合成  
4-フルオロベンズアルデヒド25gおよび塩酸ヒドロキシルアミン15.4gにエタノール47mlおよび氷水137mlを加えた。内温25~30℃にて50%水酸化ナトリウム水溶液42.8mlを滴下した後、室温にて1時間攪拌した。反応溶液をエーテルにて洗浄後、氷冷下、濃塩酸にて中和し、クロロホルムにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣を*n*-ヘキサン-エーテルより再結晶し、無色結晶の標題化合物24.3g(収率:87%)を得た。

【0124】融点:86.6~88.0℃(*n*-ヘキサン-エーテル)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.11 (s, 1H),

7.75 (s, 1H), 7.70~7.40 (m, 2H), 7.23~6.90 (m, 2H)

Mass,  $m/e$ : 139 ( $M^+$ , base)

(b) *N*-ヒドロキシ-4-フルオロベンゼンカルボキシミドイル クロリドの合成

4-フルオロベンズアルデヒドオキシム19.4gをジメチルホルムアミド140mlに溶解した後、内温を40℃以下に保ちながら、*N*-クロロこはく酸イミド18.9gを徐々に加えた。室温にて1.5時間攪拌した後、反応溶液を氷水に注ぎ、エーテルにて抽出した。有機層を水洗、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣を*n*-ヘキサン-エーテルより再結晶し、無色結晶の標題化合物23.41g(97%)を得た。

【0125】融点:67.4~70.1℃(*n*-ヘキサン-エーテル)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.08 (s, 1H), 7.87 (dd,  $J=2.2\text{Hz}$ , 6.8Hz, 1H), 7.81 (dd,  $J=2.2\text{Hz}$ , 6.8Hz, 1H), 7.14 (dd,  $J=2.2\text{Hz}$ , 6.8Hz, 1H), 7.04 (dd,  $J=2.2\text{Hz}$ , 6.8Hz, 1H)

Mass,  $m/e$ : 175 ( $M^++2$ ), 173 ( $M^+$ ), 95 (base)

(c) 5-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)-4-(4-ピリジル)イソキサゾールの合成

無水エタノール200mlにナトリウム2.92gを溶解した後、4-ピリジルアセトニトリル15gのテトラヒドロフラン溶液200mlを滴下した。ついで、氷冷下(内温5~10℃)、*N*-ヒドロキシ-4-フルオロベンゼンカルボキシミドイル クロリド22.06gのエタノール溶液200mlを滴下した後、室温にて2時間攪拌した。反応溶液を減圧留去した後、水を加え、結晶をろ取した。エーテルにて洗浄することにより、淡黄色結晶の標題化合物31.86g(収率:98%)を得た。

【0126】融点:192.5~194.5℃(エタノール-水)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.55 (dd,  $J=1.8\text{Hz}$ , 4.4Hz, 2H), 7.50~6.90 (m, 4H), 7.05 (dd,  $J=1.8\text{Hz}$ , 4.4Hz, 2H), 4.83 (bs, 2H)

IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 3460, 1644, 1606  $\text{cm}^{-1}$

Mass,  $m/e$ : 255 ( $M^+$ , base)

実施例 2

3-(4-フルオロフェニル)-5-フェニルアセチルアミノ-4-(4-ピリジル)イソキサゾールの合成  
イミダゾール1.36gおよび1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(以下DBUと略

す) 3.04 g をテトラヒドロフラン 50 ml に溶解し、氷冷攪拌下、フェニルアセチルクロリド 3.09 g のテトラヒドロフラン溶液 10 ml を滴下した後、室温にて 30 分攪拌した。ついで、5-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)-4-(4-ピリジル) イソキサゾール 2.55 g および DBU 3.04 g のテトラヒドロフラン溶液 20 ml を滴下した後、室温にて 5 時間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を水洗、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー 350 g (溶出溶媒、クロロホルム:メタノール=40:1) にて精製し、無色結晶の標題化合物 3.06 g (収率:82%) を得た。

【0127】融点: 164.5~165.5°C (n-ヘキサン-酢酸エチル)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.48 (dd,  $J=1.7\text{ Hz}, 4.5\text{ Hz}, 2\text{ H}$ ), 7.69 (bs, 1 H), 7.50~6.97 (m, 9 H), 6.89 (dd,  $J=1.7\text{ Hz}, 4.5\text{ Hz}, 2\text{ H}$ ), 3.75 (s, 2 H)

IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 1712, 1630, 1602, 1436  $\text{cm}^{-1}$

Mass,  $m/e$ : 373 ( $\text{M}^+$ ), 91 (base)

実施例 3~6

対応する酸クロリドを用い、実施例 2 と同様に処理し、表 1 の化合物を得た。

【0128】

【表 1】

表 1

実施例	R	融点(°C)	Mass $m/e$	IR (KBr) $\nu_{\text{max}}$ : $\text{cm}^{-1}$	NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) (ppm)
実施例 3	エトキシカルボニルエチル	172-174	383 ( $\text{M}^+$ ), 101 (base)	1732, 1708, 1632	8.56 (dd, $J=1.5, 4.4\text{ Hz}, 2\text{ H}$ ), 8.51 (br s, 1 H), 7.47-6.95 (m, 6H), 4.16 (q, $J=7.3\text{ Hz}, 2\text{ H}$ ), 2.71 (s, 4H), 1.26 ( $J=7.3\text{ Hz}, 3\text{ H}$ )
実施例 4	メトキシカルボニルメチル	155-157	355 ( $\text{M}^+$ ), 59 (base)	1752, 1716, 1632	10.0 (brs, 1H), 8.59 (dd, $J=1.5, 4.6\text{ Hz}, 2\text{ H}$ ), 7.48-6.92 (m, 6H), 3.81 (s, 3H), 3.52 (s, 2H)
実施例 5	メトキシカルボニル	157-159	341 ( $\text{M}^+$ ), 59 (base)	1752, 1726, 1632	8.64 (dd, $J=1.5, 4.5\text{ Hz}, 2\text{ H}$ ), 7.48-6.95 (m, 6H), 3.97 (s, 3H)
実施例 6	アセトキシメチル	162.0-165.0	355 ( $\text{M}^+$ ), 255 (base)	1748, 1735, 1634	8.32 (dd, $J=1.6, 4.5\text{ Hz}, 2\text{ H}$ ), 8.52-8.25 (br s, 1H), 7.48-6.94 (m, 6H), 4.72 (s, 2H), 2.19 (s, 3H)

【0129】実施例 7

3-(4-フルオロフェニル)-5-ヒドロキシアセチルアミノ-4-(4-ピリジル) イソキサゾールの合成  
5-アセトキシアセチルアミノ-3-(4-フルオロフェニル)-4-(4-ピリジル) イソキサゾール 71 mg をエタノール 3 ml に溶解し、室温攪拌下、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 0.40 ml を滴下した後、1.5 時間攪拌した。減圧下濃縮し、水 15 ml を加えた後、1 N 塩酸 0.40 ml で中和した。クロロホルム 20 ml

1で3回抽出し、有機層を併せ、飽和食塩水10mlで洗淨し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー22g（溶出溶媒、酢酸エチル：メタノール＝9：1）にて精製し、白色粉末の標題化合物56mg（収率：100％）を得た。融点：160.0～163.0℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.87～8.97 (br, 1H), 8.49 (dd,  $J=1.6, 4.5\text{ Hz}$ , 2H), 7.47～6.94 (m, 6H), 4.30 (s, 2H), 1.46～2.29 (br, 1H)

IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 3300, 1704, 1638  $\text{cm}^{-1}$

Mass,  $m/e$ : 313 ( $M^+$ ), 255 (base)

#### 実施例 8

5-（3-カルボキシプロピオニルアミノ）-3-（4-フルオロフェニル）-4-（4-ピリジル）イソキサゾールの合成

5-（3-エトキシカルボニルプロピオニルアミノ）-3-（4-フルオロフェニル）-4-（4-ピリジル）イソキサゾール58mgをエタノール15mlとテトラヒドロフラン5mlの混液に溶解し、室温攪拌下、1N水酸化ナトリウム水溶液0.30mlを滴下した後、21時間攪拌した。減圧下濃縮し、水30mlを加えた後、エーテル10mlで2回洗淨し、1N塩酸0.30mlで中和した。クロロホルム30mlで3回抽出し、有機層を併せ、飽和食塩水5mlで洗淨し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をクロロホルム-メタノールから再結晶し、白色粉末の標題化合物24mg（収率：45％）を得た。

【0130】融点：172.0～174.0℃（クロロホルム-メタノール）

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 8.49 (br, 2H), 7.84～7.04 (m, 6H), 2.64

(s, 4H)

IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 3244, 1696, 1610  $\text{cm}^{-1}$

Mass,  $m/e$ : 355 ( $M^+$ ), 55 (base)

#### 実施例 9

3-（4-フルオロフェニル）-5-（4-メチルフェニルアセチルアミノ）-4-（4-ピリジル）イソキサゾールの合成

4-メチルフェニル酢酸265mg、1, 1'-カルボニルジイミダゾール286mgをテトラヒドロフラン10mlに溶解し、室温で1時間攪拌した。5-アミノ-3-（4-フルオロフェニル）-4-（4-ピリジル）イソキサゾール150mgおよびDBU268mgの無水テトラヒドロフラン2ml溶液を順次加え、室温で22時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー80g（溶出溶媒、クロロホルム：メタノール＝40：1）にて精製し、標題化合物118mg（収率52％）を得た。

【0131】融点：191.3～192.0℃（*n*-ヘキサン-エチルアルコール）

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.49 (dd,  $J=1.5\text{ Hz}, 4.6\text{ Hz}$ , 2H), 7.49 (bs, 1H), 7.44～6.96 (m, 8H), 6.90 (dd,  $J=1.5\text{ Hz}, 4.6\text{ Hz}$ , 2H), 3.71 (s, 2H), 2.37 (s, 3H)

IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 3236, 1694, 1632, 1600, 1496  $\text{cm}^{-1}$

Mass,  $m/e$ : 387 ( $M^+$ ), 225, 105 (base)

#### 実施例 10～46

対応するカルボン酸を用い、実施例9と同様に処理し、表2、3、4、5、6および7の化合物を得た。

【0132】

【表2】

表 2

実施例	R	融点(°C)	Mass m/e	IR (KBr) $\nu$ max: cm <sup>-1</sup>	NMR (CDCl <sub>3</sub> ) (ppm)
実施例 10	フェノキシメチル	183.3-185.0	389(M <sup>+</sup> ), 225, 77( base)	1722, 1632, 1582, 1494	8.57(dd, J=1.5 Hz, 4.4 Hz, 2H), 7.50-6.85(m, 9H), 7.05(dd, J=1.5 Hz, 4.4 Hz, 2H), 4.65(s, 2H)
実施例 11	4-トリフルオロメチ ルフェニルメチ ル	200.0-204.2	441(M <sup>+</sup> ), 225, 186, 159(base)	1722, 1612, 1528, 1328	8.52(dd, J=1.5 Hz, 4.4 Hz, 2H), 7.64(d, J=8.1 Hz, 2H), 7.40-7.20(m, 2H), 7.37(d, J=8.1 Hz, 2H), 7.05(t, J=8.6 Hz, 2H), 6.96(dd, J=1.5 Hz, 4.4 Hz, 2H), 3.83(s, 2H)
実施例 12	4-アセトキシフェ ニルメチル	162.7-164.6	431(M <sup>+</sup> ), 255, 176, 107(base)	1760, 1712, 1632, 1606, 1220, 1198	8.46(d, J=6 Hz, 2H), 7.48-6.98(m, 6H), 7.11(t, J=8.6 Hz, 2H), 6.92(dd, J=1.8 Hz, 4.4 Hz, 2H), 3.71(s, 2H), 2.30(s, 3H)
実施例 13	4-フルオロフェニ ルメチル	186.8-188.5	391(M <sup>+</sup> ), 255, 136, 109(base)	1712, 1630, 1604, 1510, 1432	8.51(dd, J=1.5 Hz, 4.4 Hz, 2H), 7.77(bs, 1H), 7.48-7.20(m, 4H), 7.05(t, J=8.4 Hz, 4H), 6.95(dd, J=1.5 Hz, 4.4 Hz, 2H), 3.73(s, 2H)
実施例 14	2-クロロフェニル メチル	191.5-193.4	407(M <sup>+</sup> ), 255, 152, 125(base)	1714, 1690, 1600, 1414	8.50(dd, J=1.8 Hz, 4.6 Hz, 2H), 7.66(bs, 1H), 7.55-6.95(m, 6H), 7.04(t, J=8.6 Hz, 2H), 6.99(dd, J=1.8 Hz, 4.6 Hz, 2H), 3.87(s, 2H)
実施例 15	ベンゾイル	118.7-119.9	387(M <sup>+</sup> ), 282, 105 (base)	1698, 1678, 1632, 1526, 1438, 1226	9.42(bs, 1H), 8.63(dd, J=1.8 Hz, 4.4 Hz, 2H), 8.4-8.2(m, 2H), 7.72-7.28(m, 3H), 7.46(d, J=9.0 Hz, 1H), 7.40(d, J=9.0 Hz, 1H), 7.15(dd, J=1.8 Hz, 4.4 Hz, 2H), 7.08(t, J=8.8 Hz, 2H)
実施例 16	4-tert-ブトキシカル ボニルアミノフェ ニルメチル	197.3-200.1	488(M <sup>+</sup> ), 225, 186, 159(base)	3352, 1692, 1528, 1240	8.51(dd, J=1.5 Hz, 4.6 Hz, 2H), 7.47(bs, 1H), 7.46-6.98(m, 8H), 6.92(dd, J=1.5 Hz, 4.6 Hz, 2H), 6.54(bs, 1H), 3.69(s, 2H), 1.55(s, 3H), 1.53(s, 6H)
実施例 17	ベンゾ[b]チオフ エン-3-イルメチ ル	203.2-204.5	429(M <sup>+</sup> ), 255, 174, 147(base)	1678, 1636, 1606, 1508, 1434, 1222	8.37(dd, J=1.5 Hz, 4.4 Hz, 2H), 8.00-7.20(m, 7H), 7.02(t, J=8.6 Hz, 2H), 6.71(dd, J=1.5 Hz, 4.4 Hz, 2H), 4.02(s, 2H)

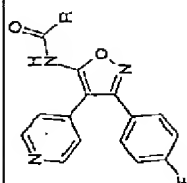


表 3

実施例	R	融点(°C)	Mass m/e	IR (KBr) v max. cm <sup>-1</sup>	NMR (CDCl <sub>3</sub> ) (ppm)
実施例 18	4-メトキシフェニルメチル	199.9-203.5	403(M <sup>+</sup> ), 255, 148, 121(base)	1719, 1628, 1604, 1512, 1432, 1248	8.52(dd, J=1.5Hz, 4.6Hz, 2H), 7.46-6.80(m, 6H), 7.13(t, J=8.1Hz, 2H), 6.89(dd, J=1.5Hz, 4.6Hz, 2H), 3.83(s, 3H), 3.69(s, 2H)
実施例 19	3-ヒドロキシフェニルメチル	164.8-167.5	389(M <sup>+</sup> ), 107(base), 95(e)	3216, 1696, 1606, 1548	8.60-8.10(bs, 1H), 8.41(dd, J=1.5Hz, 4.6Hz, 2H), 7.45-6.65(m, 11H), 3.68(s, 2H)
実施例 20	1-フェネチル	150.8-153.7	387(M <sup>+</sup> ), 105(base), 95(e)	3264, 1692, 1632, 1502	8.44(dd, J=1.5Hz, 4.6Hz, 2H), 7.57(bs, 1H), 7.50-6.90(m, 9H), 6.82(dd, J=1.5Hz, 4.6Hz, 2H), 3.78(q, J=7.0Hz, 1H), 1.54(d, 3H)
実施例 21	2-フリル	201.9-203.2	349(M <sup>+</sup> ), 95(base)	1668, 1586, 1432, 1298, 1222	8.53(dd, J=1.5Hz, 4.6Hz, 2H), 7.60-6.95(m, 9H), 6.61-6.56(m, 1H)
実施例 22	2-ナフチル	214.0-215.5	409(M <sup>+</sup> ), 155(base), 141(e)	1682, 1632, 1598, 1500, 1434, 1412, 1280, 1230, 1200, 830	8.56-8.39(m, 3H), 8.00-7.85(m, 4H), 7.70-6.96(m, 9H)
実施例 23	1-ナフチル	219.3-222.2	409(M <sup>+</sup> ), 155(base), 141(e)	1674, 1486	8.50(dd, J=1.6Hz, 4.5Hz, 2H), 8.29-8.10(m, 1H), 8.03-6.95(m, 13H)
実施例 24	1-ナフチルメチル	192.4-193.1	423(M <sup>+</sup> ), 141(base), 126(e)	1702, 1628, 1606, 1226, 838, 782	8.31(dd, J=1.6Hz, 4.5Hz, 2H), 8.00-7.79(m, 3H), 7.68-7.22(m, 8H), 7.10-6.88(m, 2H), 6.62(dd, J=1.7Hz, 4.5Hz, 2H), 4.20(s, 2H)
実施例 25	2-ナフチルメチル	193.3-194.7	423(M <sup>+</sup> ), 141(base), 126(e)	1710, 1602, 1524, 1430, 1224, 812	8.31(dd, J=1.6Hz, 4.5Hz, 2H), 7.91-6.87(m, 12H), 6.79(dd, J=1.6Hz, 4.5Hz, 2H), 3.92(s, 2H)

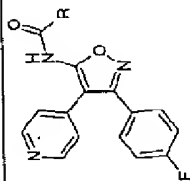


表 4

実施例	R	融点(°C)	Mass m/e	IR (KBr) ν max: cm <sup>-1</sup>	NMR (CDCl <sub>3</sub> ) (ppm)
実施例 26	4-ピリジル	170.7-171.9	360(M <sup>+</sup> ), 106(bas e)	1606, 1514, 1498, 1468, 1462, 1434, 1418, 1328, 1310, 1218, 822, 694	8.74(dd, J=1.7Hz, 4.5Hz, 2H), 8.50(dd, J=1.6Hz, 4.5Hz, 2H), 7.78 (dd, J=1.6Hz, 4.5Hz, 2H), 7.61(s, 1H), 7.56-7.33(m, 1H), 7.21-6.93 (m, 5H)
実施例 27	3-ピリジル	194.0-194.6	360(M <sup>+</sup> ), 106(bas e)	1692, 1636, 1588, 1562, 1520, 1412, 1390, 1300, 1230, 840	9.07(d like, 1H), 8.77(dd, J=1.6Hz, 4.7Hz, 1H), 8.47(dd, J=1.5Hz, 4.4Hz, 2H), 8.19(d-like, 1H), 7.50-6.93(m, 8H)
実施例 28	3-チニル	185.5-187.3	379(M <sup>+</sup> ), 97(bas)	1710, 1620, 1522, 1430, 1410, 1232, 1218, 1156, 842	8.46(dd, J=1.6Hz, 4.5Hz, 2H), 7.44-6.89(m, 10H), 3.74(s, 2H)
実施例 29	2-キノリル	218.1-219.4	410(M <sup>+</sup> ), 128(bas e)	1722, 1624, 1590, 1500, 1474, 1424, 1224	8.60(dd, J=1.6Hz, 4.5Hz, 2H), 8.46-7.90(m, 13H)
実施例 30	2-ヒラジニル	205.7-207.5	361(M <sup>+</sup> ), 79(bas)	1690, 1632, 1600, 1508, 836	9.94(br, 1H), 9.43(d, J=1.3Hz, 1H), 8.88(d, J=2.4Hz, 1H), 8.89-8.59 (m, 3H), 7.52-7.36(m, 2H), 7.20-6.95(m, 4H)
実施例 31	(1-メチル-2- ピロリル)メチル	203.5-206.1	376(M <sup>+</sup> ), 94(bas)	1712, 1616, 1214	8.56(dd, J=1.5Hz, 4.4Hz, 2H), 7.66(br, 1H), 7.46-7.26(m, 2H), 7.17- 6.91(m, 4H), 6.67(l-like, 1H), 6.13(d, J=2.2Hz, 2H), 3.72(s, 2H), 3.48 (s, 3H)
実施例 32	メトキシメチル	148.5-149.0	327(M <sup>+</sup> ), 63 (bas)	1686, 1638	8.60(dd, J=1.75, 4.4Hz, 2H), 8.60(b, 1H), 7.45-6.92(m, 6H), 4.03(s, 2H), 3.49(s, 2H)
実施例 33	ジメチルアミノメ チル	167.5-169.5	340(M <sup>+</sup> ), 58(bas)	1678, 1644	8.60(dd, J=1.75, 4.4Hz, 2H), 7.49-6.95(m, 6H), 3.10(s, 2H), 2.37(s, 3H)

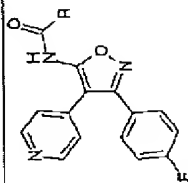
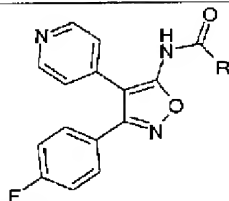


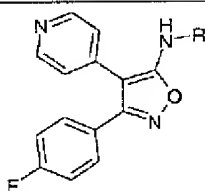
表 5

					
実施例	R	融点(°C)	Mass (m/e)	IR (KBr) $\nu$ max: cm <sup>-1</sup>	NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) (ppm)
実施例 34	3-クロロフェニルメチル	180.3-182.3	407(M <sup>+</sup> ), 255, 125 (base)	1728, 1628, 1600, 1436	11.07(bs, 1H), 8.47(dd, J=1.5Hz, 4.4Hz, 2H), 7.55-7.12(m, 8H), 7.06(dd, J=1.5Hz, 4.4Hz, 2H), 3.71(s, 2H)
実施例 35	2,6-ジクロロフェニルメチル	234.7-236.0	443(M <sup>+</sup> +2), 441(M <sup>+</sup> ), 255, 186, 159 (base)	1712, 1604, 1554, 1439	11.20(bs, 1H), 8.53(dd, J=1.5Hz, 4.6Hz, 2H), 7.55-7.22(m, 7H), 7.16(dd, J=1.5Hz, 4.6Hz, 2H), 4.05(s, 2H)
実施例 36	4-ニトロフェニルメチル	217.7-218.7	418(M <sup>+</sup> ), 225(base), 136	1716, 1635, 1604, 1518, 1438, 1346	11.15(bs, 1H), 8.49(dd, J=1.5Hz, 4.4Hz, 2H), 8.19(d, J=8.6Hz, 2H), 7.65-7.16(m, 4H), 7.53(d, J=8.6Hz, 2H), 7.09(dd, J=1.5Hz, 4.4Hz, 2H), 3.88(s, 2H)

【0136】

【表6】

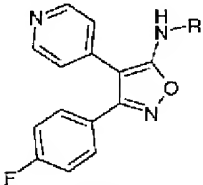
表 6

					
実施例	R	融点(°C)	Mass m/e	IR (KBr) $\nu$ max: cm <sup>-1</sup>	NMR (CDCl <sub>3</sub> ) (ppm)
実施例 37	N-カルボベンゾキシグリニル	207.1-210.0	446(M <sup>+</sup> ), 91(base)	3160, 3024, 1680, 1600, 1534	8.54(br d, J=5.9Hz, 2H), 7.46-6.97(m, 7H), 7.11(dd, J=1.5Hz, J=6.2Hz, 2H), 6.06(m, 1H), 5.12(s, 2H), 3.97(m, 2H)
実施例 38	N-カルボベンゾキシ-L-アラニル	183.5-184.1	460(M <sup>+</sup> ), 91(base)	3212, 1678, 1534	8.47(dd, J=1.5Hz, 4.6Hz, 2H), 7.46-6.95(m, 11H), 5.92(br d, J=7.7Hz, 1H), 5.10(s, 2H), 4.34(m, 1H), 1.43(d, J=7.3Hz, 3H)
実施例 39	N-カルボベンゾキシ-L-バシリル	171.4-174.6	381(M-OBzl <sup>+</sup> ), 91(base)	3288, 2972, 1686, 1636, 1516	9.56(br s, 1H), 8.50(dd, J=1.5Hz, J=4.4Hz, 2H), 7.43-6.93(m, 9H), 7.03(dd, J=1.5Hz, J=4.4Hz, 2H), 5.61(br d, J=8.6Hz, 1H), 5.10(s, 2H), 4.22(m, 1H), 2.19(m, 1H), 0.96(m, 6H)
実施例 40	N-カルボベンゾキシ-L-ロイシル	69.9-71.9	502(M <sup>+</sup> ), 91(base)	3212, 2960, 1720, 1630, 1504, 1434	9.37(br s, 1H), 8.47(dd, J=1.5Hz, J=4.4Hz, 2H), 7.45-7.26(m, 9H), 7.00(m, 2H), 5.41(br d, J=7.9Hz, 1H), 5.11(s, 2H), 4.28(m, 1H), 1.81-1.25(m, 3H), 0.90(m, 6H)
実施例 41	N-カルボベンゾキシ-L-プロリル	68.3-71.2	351(M-Z <sup>+</sup> ), 91(base)	3204, 2960, 1688, 1636, 1512, 1418	8.51(m, 2H), 7.47-6.92(m, 11H), 5.15(s, 2H), 4.45(m, 1H), 3.46(m, 2H), 2.04-1.17(m, 4H)
実施例 42	N-カルボベンゾキシ-L-フェニルアラニル	185.3-187.8	429(M-OBzl <sup>+</sup> ), 91(base)	3292, 3236, 1688, 1600, 1526, 1434	8.46(dd, J=1.5Hz, 4.4Hz, 2H), 7.47-7.05(m, 14H), 7.00(dd, J=1.5Hz, 4.4Hz, 2H), 6.01(br d, J=7.9Hz, 1H), 5.07(s, 2H), 4.49(m, 1H), 3.06(dd, J=2.8Hz, 2.6Hz, 3H)

【0137】

【表7】

表 7

					
実施例	R	融点(°C)	Mass m/e	IR (KBr) $\nu$ max: $\text{cm}^{-1}$	NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) (ppm)
実施例 43	N'-カルボ- <i>t</i> -ブトキシ- <i>L</i> -アラニル	166.9-168.4	353( $\text{M}^+$ ), 57(base)	3344, 2980, 1680, 1642, 1598, 1508	9.45(br s, 1H), 8.58(dd, $J=1.5\text{Hz}, J=4.4\text{Hz}, 2\text{H}$ ), 7.46-6.94(m, 4H), 7.11(dd, $J=1.5\text{Hz}, J=4.4\text{Hz}, 2\text{H}$ ), 5.05(br d, $J=7.0\text{Hz}, 1\text{H}$ ), 4.29(t, $J=7.0\text{Hz}, 1\text{H}$ ), 1.29(d, $J=6.9\text{Hz}, 3\text{H}$ ), 1.27(s, 9H)
実施例 44	N'-カルボ- <i>t</i> -ブトキシ- <i>L</i> -バロリル	155.1-157.3	381( $\text{M}^+$ ), 57(base)	3340, 3268, 2976, 1680, 1506	9.13(br s, 1H), 8.57(dd, $J=1.5\text{Hz}, J=4.4\text{Hz}, 2\text{H}$ ), 7.46-6.94(m, 6H), 5.04(br d, $J=8.1\text{Hz}, 1\text{H}$ ), 4.04(m, 1H), 2.17(m, 1H), 1.44(s, 9H), 0.99(m, 6H)
実施例 45	N'-カルボ- <i>t</i> -ブトキシ- <i>L</i> -プロリル	86.1-88.8	452( $\text{M}^+$ ), 57(base)	3212, 2980, 1686, 1638, 1522	8.59(dd, $J=1.5\text{Hz}, J=4.4\text{Hz}, 2\text{H}$ ), 7.47-6.94(m, 4H), 7.11(dd, $J=1.5\text{Hz}, J=4.4\text{Hz}, 2\text{H}$ ), 4.45(d, $J=5.1\text{Hz}, 1\text{H}$ ), 3.37(m, 2H), 2.04-1.26(m, 4H), 1.43(s, 9H)
実施例 46	N'-カルボ- <i>t</i> -ブトキシ-N'-メチル- <i>L</i> -フェニルアラニル	163.8-165.1	443( $\text{M}^+$ ), 57(base)	3064, 2980, 1686, 1518	9.14(br s, 1H), 8.51(m, 2H), 7.46-6.95(m, 11H), 4.82(m, 1H), 3.20(m, 2H), 2.73(s, 3H), 1.39(s, 9H)

## 【0138】実施例 47

5-(*L*-アラニルアミノ)-3-(4-フルオロフェニル)-4-(4-ピリジル)イソキサゾールの塩酸塩の合成

5-(N'-カルボ-*t*-ブトキシ-*L*-アラニルアミノ)-3-(4-フルオロフェニル)-4-(4-ピリジル)イソキサゾールを酢酸エチル10mlに溶解し、15%塩化水素メタノール溶液を6mlまたは、3N塩化水素-ジオキサン溶液10mlを加え、室温にて一晩撹拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣を酢酸エチルに懸濁し、析出している粉末を濾取し、白色粉末の標題化合物42mg(収率59%)を得た。

【0139】融点: 174.5~177.6°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 8.74(d,  $J=5.7\text{Hz}, 2\text{H}$ ), 7.86(d,  $J=6.6\text{Hz}, 2\text{H}$ ), 7.56~7.11(m, 4H), 4.22(q,  $J=7.3\text{Hz}, 1\text{H}$ ), 1.68(d,  $J=7.0\text{Hz}, 3\text{H}$ )

IR (KBr)  $\nu$  max: 3600~2700, 1724, 1630, 1520, 1434  $\text{cm}^{-1}$

Mass, m/e: 326 ( $\text{M}^+$ )

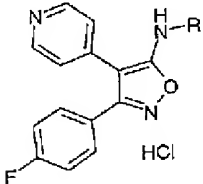
実施例48~50

対応する原料を用いて、実施例47と同様に処理し、表8の化合物を得た。

【0140】

【表8】

表 8

					
実施例	R	融点(°C)	Mass m/e	IR (KBr) $\nu$ max: $\text{cm}^{-1}$	NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) (ppm)
実施例 48	<i>L</i> -バロリル	190.5-195.8	354( $\text{M}^+$ )	3600-2500, 1720, 1634, 1426	8.75(d, $J=6.4\text{Hz}, 2\text{H}$ ), 7.83(d, $J=6.2\text{Hz}, 2\text{H}$ ), 7.56-7.10(m, 2H), 4.06(t, $J=2.4\text{Hz}, 1\text{H}$ ), 2.40(m, 1H), 1.11(m, 6H)
実施例 49	<i>L</i> -プロリル	165.4-169.3	352( $\text{M}^+$ )	3600-2600, 1722, 1626, 1528, 1434	8.74(d, $J=5.9\text{Hz}, 2\text{H}$ ), 7.80(d, $J=6.6\text{Hz}, 2\text{H}$ ), 7.55-7.11(m, 4H), 4.14(q, $J=7.0\text{Hz}, 1\text{H}$ ), 3.45(m, 2H), 2.24-2.01(m, 4H)
実施例 50	N'-メチル- <i>L</i> -フェニルアラニル	178.6-181.9	416( $\text{M}^+$ )	3660-2300, 1716, 1608, 1516, 1430	8.71(d, $J=5.1\text{Hz}, 2\text{H}$ ), 7.67(d, $J=5.3\text{Hz}, 2\text{H}$ ), 7.54-7.11(m, 9H), 4.14(m, 1H), 3.31(m, 3H), 2.71(br s, 2H)

## 【0141】実施例 51

3-(4-フルオロフェニル)-5-イソブチルアミノ-4-(4-ピリジル)イソキサゾールの合成

5-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)-4-(4-ピリジル)イソキサゾール255mgをクロロホルム20mlに溶解し、氷冷撹拌下、イソブチルクロリド330mgとトリエチルアミン0.44mlを加えた後、室温にて90分撹拌した。反応溶液に水を加え、ク

ロロホルムにて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣を室温にてメタノール10mlに溶解し2N水酸化ナトリウム水溶液1mlを加え30分間撹拌した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣を水10mlに溶解し2N塩酸で中和し析出した固体をクロロホルムにて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフ

ィー30g (溶出溶媒, クロロホルム: メタノール=3  
0:1) にて精製し、無色結晶の標題化合物250mg  
(収率: 77%) を得た。

【0142】融点: 213.5~215.8°C (n-ヘ  
キサン-酢酸エチル)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.57 (dd, J=  
1.8Hz, 4.6Hz, 2H), 7.76 (bs, 1  
H), 7.47~6.95 (m, 6H), 2.61  
(m, 1H), 1.22 (d, J=7.0Hz, 6H)

IR (KBr) ν<sub>max</sub>: 1692, 1634, 159  
6, 1436 cm<sup>-1</sup>

Mass, m/e: 325 (M<sup>+</sup>), 255 (bas  
e)

実施例 52~62

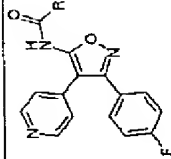
対応する酸クロリドを用い、実施例51と同様に処理  
し、表9および10の化合物を得た。

【0143】

【表9】

表 9

実施例	R	融点(°C)	Mass m/e	IR(KBr) ν <sub>max</sub> cm <sup>-1</sup>	NMR(CDCl <sub>3</sub> )(δ) (ppm)
実施例 52	メチル	189.5-194	297(M <sup>+</sup> ), 255	1722, 1630, 1440, 1225	11.50-10.50(br s, 1H), 8.54(d, J=5.9Hz, 2H), 7.54-7.00(m, 6H), 2.05 (s, 3H) (DMSO-d <sub>6</sub> )
実施例 53	エチル	173.2-177.2	311(M <sup>+</sup> ), 57(base)	1726, 1634, 1596, 1436	8.58(dd, J=1.5Hz, 4.4Hz, 2H), 7.75(bs, 1H), 7.49-6.96(m, 4H), 7.10 (dd, J=1.5Hz, 4.4Hz, 2H), 2.47(q, J=7.5Hz, 2H), 1.20(t, J=7.5Hz, 3H)
実施例 54	ブチル	181.2-183.6	339(M <sup>+</sup> ), 255(base e)	1710, 1624, 1606	8.56(dd, J=1.5Hz, 4.4Hz, 2H), 7.89(bs, 1H), 7.47-6.95(m, 4H), 7.10 (dd, J=1.5Hz, 4.4Hz, 2H), 2.43(q, J=7.1Hz, 2H), 1.75-1.16(m, 4H), 0.92(t, J=6.2Hz, 3H)
実施例 55	イソブチル	185.7-188.6	339(M <sup>+</sup> ), 255, 57( base)	1710, 1626, 1606, 1422	8.56(dd, J=1.5Hz, 4.6Hz, 2H), 7.90(bs, 1H), 7.49-6.95(m, 6H), 2.51-2.07(m, 2H), 1.75-1.49(m, 1H), 0.97(d, J=6.4Hz, 6H)
実施例 56	t-ブチル	171.2-183.3	339(M <sup>+</sup> ), 57(base)	1702, 1632, 1604, 1436	8.58(dd, J=1.5Hz, 4.6Hz, 2H), 7.59(bs, 1H), 7.48-6.96(m, 6H), 1.28 (s, 9H)
実施例 57	シクロヘキシルメ チル	191.2-183.4	379(M <sup>+</sup> ), 255(base)	1720, 1616, 1440	8.59(dd, J=1.2Hz, 4.7Hz, 2H), 7.47-6.95(m, 6H), 2.27(d, J=6.6Hz, 2H), 1.80-0.80(m, 11H)

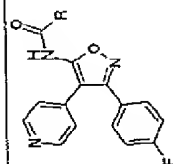


【0144】

【表10】

表10

実施例	R	融点(°C)	Mass m/e	IR(KBr) $\nu$ max $\text{cm}^{-1}$	NMR( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ (ppm)
実施例 58	4-クロロフェニル メチル	204.6-208.5	407( $M^+$ ), 255(bas e), 125	1715, 1628, 1430	11.04(bs, 1H), 8.47(dd, J=1.5Hz, 4.4Hz, 2H), 7.50-7.15(m, 8H), 7.06(dd, J=1.5Hz, 4.4Hz, 2H), 3.68(s, 2H)
実施例 59	3,4-ジクロロフェ ニルメチル	222.0-225.7	441( $M^+$ ), 255(bas e), 186	1718, 1630, 1604, 1464, 1434	11.07(bs, 1H), 8.48(dd, J=1.5Hz, 4.4Hz, 2H), 7.58(d, J=8.4Hz, 1H), 7.46(d, J=8.4Hz, 1H), 7.36Hz(t, J=8.4Hz, 2H), 7.54-7.14(m, 3H), 7.08(dd, J=1.5Hz, 4.4Hz, 2H), 3.72(s, 2H) (DMSO-d6)
実施例 60	フェニル		359( $M^+$ ), 105	1708, 1276	8.54(dd, J=4.4Hz, 1.5Hz, 2H), 8.50-8.25(br s, 1H), 7.90-7.73 (m, 2H), 7.70-7.25 (m, 5H), 7.25-6.90(m, 4H)
実施例 61	2-フェネチル	184.0-187.0	387( $M^+$ ), 255, 91	1722, 1505, 1224	8.50(dd, J=4.4Hz, 1.5Hz, 2H), 7.70-7.50(br s, 1H), 7.50-6.85 (m, 11H), 3.15-2.90(m, 2H), 2.85-2.60(m, 2H)
実施例 62	3-フェニルプロピ ル	132.7-135.1	401( $M^+$ ), 91(bas)	1722, 1628, 1610, 1442	8.56(dd, J=1.5Hz, 4.4Hz, 2H), 7.63(bs, 1H), 7.46-6.95(m, 11H), 2.68 (t, J=7.5Hz, 2H), 2.50-2.34(m, 2H), 2.19-1.91(m, 2H)



## 【0145】実施例 63

5-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-(4-フル  
オロフェニル)-4-(4-ピリジル)イソキサゾールの合成

5-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)-4-(4-  
ピリジル)イソキサゾール100mgおよびトリエチ  
ルアミン119mg、DBU179mgのクロロホルム  
溶液10mlへカルボベンゾキシクロリド200mg、

ジメチルアミノピリジン10mgを加え、室温で3時間  
攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカ  
ゲルカラムクロマトグラフィー40g(溶出溶媒、クロ  
ロホルム:メタノール=50:1)にて精製し、白色粉  
末の標題化合物63mg(収率:41%)を得た。

【0146】融点:183.5~184.1°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.50(m, 2H),  
7.45~6.96(m, 9H), 5.11(s, 2

H)

IR (KBr)  $\nu_{\max}$ : 1746, 1630, 1602  $\text{cm}^{-1}$ Mass,  $m/e$ : 389 ( $M^+$ ), 91 (base)

## 実施例 64

5-エトキシカルボニルアミノ-3-(4-フルオロフェニル)-4-(4-ピリジル)イソキサゾールの合成  
 5-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)-4-(4-ピリジル)イソキサゾール150mgおよびトリエチルアミン178mg、DBU268mgのエタノールを含むクロロホルム溶液10mlへクロロギ酸フェニル276mg、ジメチルアミノピリジン10mgを加え、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー40g(溶出溶媒、クロロホルム:メタノール=100:1)にて精製し、白色粉末の標題化合物106mg(収率:55%)を得た。

【0147】融点: 172.1~172.6°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.58 (dd,  $J=1.54\text{Hz}$ ,  $J=4.4\text{Hz}$ , 2H), 7.47~6.95 (m, 6H), 4.14 (q,  $J=7.0\text{Hz}$ , 2H), 1.22 (t,  $J=7.0\text{Hz}$ , 3H)

IR (KBr)  $\nu_{\max}$ : 2988, 1742, 1638, 1606, 1520, 1442  $\text{cm}^{-1}$

Mass,  $m/e$ : 327 ( $M^+$ )

## 実施例 65

5-(n-ブトキシカルボニルアミノ)-3-(4-フ

ルオロフェニル)-4-(4-ピリジル)イソキサゾールの合成

5-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)-4-(4-ピリジル)イソキサゾール150mg、トリエチルアミン178mgおよびn-ブタノール131mgをテトラヒドロフランに溶解し、クロロギ酸フェニル276mgを加え、10分攪拌した後、DBU268mg、ジメチルアミノピリジン10mgを加え、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー40g(溶出溶媒、クロロホルム:メタノール=100:1)にて精製し、白色粉末の標題化合物103mg(収率:49%)を得た。

【0148】融点: 134.0~136.7°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.61 (dd,  $J=1.5\text{Hz}$ ,  $J=4.4\text{Hz}$ , 2H), 7.48~6.96 (m, 4H), 7.14 (dd,  $J=1.5\text{Hz}$ ,  $J=4.4\text{Hz}$ , 2H), 4.14 (t,  $J=6.6\text{Hz}$ , 2H), 1.68~1.14 (m, 4H), 0.92 (t,  $J=5.7\text{Hz}$ , 3H)

IR (KBr)  $\nu_{\max}$ : 3076, 2964, 1740, 1640, 1606, 1442  $\text{cm}^{-1}$

Mass,  $m/e$ : 355 ( $M^+$ ), 57 (base)

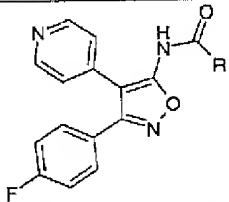
## 実施例 66~69

対応するアルコールあるいはアミンを用いて、実施例65と同様に処理し、表11の化合物を得た。

【0149】

【表11】

表11

					
実施例	R	融点(°C)	Mass $m/e$	IR (KBr) $\nu_{\max}$ : $\text{cm}^{-1}$	NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) (ppm)
実施例 66	2-フェニルエトキシ	165.2-166.3	403( $M^+$ ), 105(base)	3076, 2820, 1738, 1642, 1524, 1440	8.51(d, $J=5.9\text{Hz}$ , 2H), 7.69(br s, 1H), 7.47-6.96(m, 11H), 4.36(t, $J=6.8\text{Hz}$ , 2H), 2.92(t, $J=5.8\text{Hz}$ , 2H)
実施例 67	n-ブチルアミノ	153.6-156.5	312, 282(M-NH $\text{Bu}^+$ )	3348, 2956, 1750, 1676, 1606, 1528	8.58(m, 2H), 7.80(br s, 1H), 7.47-6.96(m, 6H), 6.26(br s, 1H), 3.32(m, 2H), 1.74-1.26(m, 4H), 0.95(m, 3H)
実施例 68	シクロヘキシルアミノ	136.0-139.0	282(M-NHcHex $^+$ )	3836, 2936, 1752, 1642, 1442	8.61(d, $J=5.9\text{Hz}$ , 2H), 7.47-6.95(m, 4H), 7.13(dd, $J=1.8\text{Hz}$ , $J=4.4\text{Hz}$ , 2H), 6.17(m, 1H), 3.35(m, 1H), 2.08-1.16(m, 10H)
実施例 69	アニリノ	190.1-192.5	374( $M^+$ ), 93(base)	1735, 1599, 1547, 1442	8.51(dd, $J=1.7\text{Hz}$ , 4.5Hz, 2H), 7.46-6.96(m, 13H)

## 【0150】実施例 70

3-(4-フルオロフェニル)-5-[N-メチル-N-(2-フェニルプロピオニル)アミノ]-4-(4-ピリジル)イソキサゾールおよび3-(4-フルオロフェニル)-5-(N-メチル-N-フェニルアセチルアミノ)-4-(4-ピリジル)イソキサゾールの合成  
 60%水素化ナトリウム48mgのジメチルホルムアミド懸濁液5mlに、3-(4-フルオロフェニル)-5-フェニルアセチルアミノ-4-(4-ピリジル)イソ

キサゾール255mgのジメチルホルムアミド溶液5mlを滴下した後、室温にて30分攪拌した。ついで、よう化メチル170mgのジメチルホルムアミド溶液2mlを滴下した後、室温にて1時間攪拌した。ジメチルホルムアミドを減圧留去し、クロロホルムにて抽出後、有機層を水洗、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー30g(溶出溶媒、n-ヘキサン-酢酸エチル=1:1)にて精製し、第一溶出物として、3-(4-フルオ

ロフェニル)-5-[N-メチル-N-(2-フェニルプロピオニル)アミノ]-4-(4-ピリジル)イソキサゾール80mg(無色油状物, 収率: 29%), 第二溶出物として、3-(4-フルオロフェニル)-5-(N-メチル-N-フェニルアセチルアミノ)-4-(4-ピリジル)イソキサゾール60mg(無色油状物, 収率: 23%)を得た。

【0151】第一溶出物

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.42 (dd,  $J=1.5\text{Hz}$ , 4.4Hz, 2H), 7.50~6.93 (m, 9H), 6.50 (dd,  $J=1.5\text{Hz}$ , 4.4Hz, 2H), 3.93 (q,  $J=6.8\text{Hz}$ , 1H), 3.05 (s, 3H), 1.45 (d,  $J=6.8\text{Hz}$ , 3H)

IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 1690, 1630  $\text{cm}^{-1}$   
Mass,  $m/e$ : 401 ( $\text{M}^+$ ), 105 (base)

第二溶出物

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.50 (dd,  $J=1.8\text{Hz}$ , 4.4Hz, 2H), 7.50~6.93 (m, 9H), 6.69 (dd,  $J=1.8\text{Hz}$ , 4.4Hz, 2H), 3.72 (s, 1H), 3.11 (s, 3H)

IR (NaCl)  $\nu_{\text{max}}$ : 1690, 1630  $\text{cm}^{-1}$   
Mass,  $m/e$ : 387 ( $\text{M}^+$ ), 91 (base)

実施例 71

3-(4-フルオロフェニル)-5-(3-フェニルプロピルアミノ)-4-(4-ピリジル)イソキサゾールの合成

1. 0MBH<sub>3</sub>-テトラヒドロフラン溶液1mlをテトラヒドロフラン10mlに加え、氷冷攪拌下、3-(4-フルオロフェニル)-5-(3-フェニルプロピルアミノ)-4-(4-ピリジル)イソキサゾール131.0mgを加えた後、加熱還流下30分攪拌した。反応溶液を室温に戻した後、2N塩酸2mlを滴下し、減圧下溶媒を留去した。4N水酸化ナトリウム水溶液を加えてpH10とし、クロロホルムにて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー20g(溶出溶媒、クロロホルム-クロロホルム:メタノール=40:1)にて精製し、淡黄色結晶の標題化合物29.7mg(収率: 24%)を得た。

【0152】融点: 147.1~149.3°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.32 (d,  $J=6.6\text{Hz}$ , 2H), 7.43~6.99 (m, 9H), 6.90 (d,  $J=6.6\text{Hz}$ , 2H), 4.94 (bt,  $J=5.1\text{Hz}$ , 1H), 3.66~3.44 (m, 2H), 2.77 (t,  $J=7.0\text{Hz}$ , 2H), 2.22~1.99 (m, 2H)

IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 1634, 1604, 152

8, 1168  $\text{cm}^{-1}$

Mass,  $m/e$ : 373 ( $\text{M}^+$ ), 91 (base)

実施例 72

5-エチルアミノ-3-(4-フルオロフェニル)-4-(4-ピリジル)イソキサゾールの合成

1. 0MBH<sub>3</sub>-テトラヒドロフラン溶液2.1mlをテトラヒドロフラン20mlに加え、氷冷攪拌下、5-アセチルアミノ-3-(4-フルオロフェニル)-4-(4-ピリジル)イソキサゾール301.1mgを加えた後、加熱還流下30分攪拌した。反応溶液を室温に戻した後、2N塩酸7mlを滴下し、減圧下溶媒を留去した。4N水酸化ナトリウム水溶液を加えてpH10とし、クロロホルムにて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー45g(溶出溶媒、クロロホルム-クロロホルム:メタノール=20:1)にて精製し、淡黄色結晶の標題化合物124.6mg(収率: 43%)を得た。

【0153】融点: 155.4~157.7°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.51 (dd,  $J=1.6\text{Hz}$ , 4.5Hz, 2H), 7.49~6.95 (m, 6H), 4.88 (bt,  $J=5.7\text{Hz}$ , 1H), 3.66~3.35 (m, 2H), 1.31 (t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 3H)

IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 1624, 1600, 1514, 1438, 1230  $\text{cm}^{-1}$

Mass,  $m/e$ : 283 ( $\text{M}^+$ ), 63 (base)

実施例 73

5-ベンジルアミノ-3-(4-フルオロフェニル)-4-(4-ピリジル)イソキサゾールの合成

水素化ナトリウム84.5mgをテトラヒドロフラン20mlに懸濁し、氷冷攪拌下、5-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)-4-(4-ピリジル)イソキサゾール530.6mgを加えて40分攪拌した。ついでベンジルブロマイド431.4mgを滴下した後、室温にて一晩攪拌した。反応溶液に水を加え、クロロホルムにて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー45g(溶出溶媒、クロロホルム)にて精製し、橙色結晶の標題化合物102.0mg(収率: 14%)を得た。

【0154】融点: 154.3~156.8°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.49 (d,  $J=5.9\text{Hz}$ , 2H), 7.49~6.96 (m, 11H), 5.185 (bt,  $J=5.9\text{Hz}$ , 1H), 4.62 (d,  $J=8.35\text{Hz}$ , 2H)

IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 1612, 1600, 1510, 1442, 1222  $\text{cm}^{-1}$

Mass,  $m/e$ : 345 ( $\text{M}^+$ ), 91 (base)

実施例 74

### 3-(4-フルオロフェニル)-5-フェニルアミノ-4-(4-ピリジル)イソキサゾールの合成

水素化ナトリウム (60% in oil) 96 mg の無水ジメチルホルムアミド (DMF) 5 ml の懸濁溶液に氷冷下、5-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)-4-(4-ピリジル)イソキサゾール 600 mg の DMF 溶液 20 ml を加え 10 分撹拌した。ついで、2-フェニルプロピルアミド 0.66 ml の DMF 溶液 10 ml を同温にて滴下した後、30 分撹拌した。反応溶液を留去した後、残留物をクロロホルム 40 ml に溶解し、水 20 ml とトリエチルアミン 1 ml を加え洗浄した。さらに、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー 30 g (溶出溶媒、酢酸エチル) にて精製した後、結晶残渣を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶し、無色結晶の標題化合物 195 mg (収率: 23%) を得た。

【0155】融点: 148.3~151.2°C (酢酸エチル-ヘキサン)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.45 (dd,  $J=2.9\text{ Hz}$ , 6.2 Hz, 2H), 7.52~6.95 (m, 9H), 6.87 (dd,  $J=2.4\text{ Hz}$ , 6.2 Hz, 2H), 4.90 (t-like, 1H), 3.71 (q,  $J=6.8\text{ Hz}$ , 6.4 Hz, 2H), 2.98 (t,  $J=6.8\text{ Hz}$ , 2H)

IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 1624, 1602, 1446, 1224  $\text{cm}^{-1}$

Mass,  $m/e$ : 359 ( $M^+$ ), 239 (base)

### 実施例 75

#### 5-(4-アミノフェニルアセチルアミノ)-3-(4-フルオロフェニル)-4-(4-ピリジル)イソキサゾールの合成

5-(*tert*-ブトキシカルボニルアミノフェニルアセチルアミノ)-3-(4-フルオロフェニル)-4-(4-ピリジル)イソキサゾール 100 mg を 4 ml のエチルアルコールに分散し、水冷下 2 ml の 8N 塩化水素-ジオキサン溶液を滴下した。室温で 4 時間撹拌した後、溶媒を減圧留去し、残渣に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機溶媒層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣結晶を *n*-ヘキサン-酢酸エチルから再結晶し、標題化合物 44 mg (収率: 55%) を得た。

【0156】融点: 198.5~206.8°C (*n*-ヘキサン-酢酸エチル)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.52 (dd,  $J=1.8\text{ Hz}$ , 4.4 Hz, 2H), 7.46 (bs, 1H), 7.40 (t,  $J=8.6\text{ Hz}$ , 2H), 7.37 (dd,  $J=8.6\text{ Hz}$ , 5.3 Hz, 2H), 7.02 (d,  $J=8.6\text{ Hz}$ , 2H), 6.90 (dd,

$J=1.8\text{ Hz}$ , 4.4 Hz, 2H), 6.67 (d,  $J=8.6\text{ Hz}$ , 2H), 3.76 (bs, 2H), 3.62 (s, 2H)

IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 1712, 1632, 1604, 1510, 1224  $\text{cm}^{-1}$

Mass,  $m/e$ : 388 ( $M^+$ ), 255, 133, 106 (base)

### 実施例 76

#### 3-(4-フルオロフェニル)-5-(4-ヒドロキシフェニルアセチルアミノ)-4-(4-ピリジル)イソキサゾールの合成

5-(4-アセトキシフェニルアセチルアミノ)-3-(4-フルオロフェニル)-4-(4-ピリジル)イソキサゾール 63 mg を 30 ml のメタノールに溶解し、1 ml の 2N 水酸化ナトリウム水溶液を加えて、室温で 15 時間撹拌した。反応液を減圧濃縮後、2N 塩酸で弱酸性にし、飽和重曹水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー 25 g (溶出溶媒、クロロホルム: メタノール = 30:1) で精製し、標題化合物 45 mg を得た。

【0157】融点: 221.6~234.7°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 10.91 (bs, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.45 (dd,  $J=1.8\text{ Hz}$ , 4.6 Hz, 2H), 7.5-7.1 (m, 4H), 7.04 (d,  $J=8.6\text{ Hz}$ , 2H), 7.02 (dd,  $J=1.8\text{ Hz}$ , 4.6 Hz, 2H), 6.69 (d,  $J=8.6\text{ Hz}$ , 2H), 3.52 (s, 2H)

IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 1700, 1680, 1628, 1614, 1512  $\text{cm}^{-1}$

Mass,  $m/e$ : 389 ( $M^+$ ), 372, 255, 134, 107 (base)

### 実施例 77

3-(4-フルオロフェニル)-4-(4-ピリジル)-5-チオイソブチルアミノイソキサゾールの合成  
3-(4-フルオロフェニル)-5-イソブチルアミノ-4-(4-ピリジル)イソキサゾール 162 mg と 2,4-ビス(4-メトキシフェニル)-1,3-ジチア-2,4-ジホスフェタン-2,4-ジスルフィド 220 mg とのトルエン 10 ml に混合物を 100 分間加熱還流した。混合物を冷却し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー 50 g (溶出溶媒、クロロホルム: メタノール = 50:1) にて精製し、淡黄色結晶の標題化合物 127 mg (収率: 74%) を得た。

【0158】融点: 177.6~179.6°C (*n*-ヘキサン-酢酸エチル)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.92 (bs, 1H), 8.56 (dd,  $J=1.5\text{ Hz}$ , 4.4 Hz,

2H), 7.52~6.98 (m, 4H), 7.10 (dd,  $J=1.5$  Hz, 4.4 Hz, 2H), 3.06 (m, 1H), 1.31 (d,  $J=6.8$  Hz, 6H)

IR (KBr)  $\nu_{\max}$ : 1632, 1606, 1436  $\text{cm}^{-1}$

Mass,  $m/e$ : 341 ( $M^+$ ), 220 (base)

#### 実施例 78

3-(4-フルオロフェニル)-5-フェニルチオアセチルアミノ-4-(4-ピリジル)イソキサゾールの合成

実施例76と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

【0159】融点: 151.6~154.5°C (n-ヘキサン-酢酸エチル)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.46 (dd,  $J=1.5$  Hz, 4.4 Hz, 2H), 7.45~6.92 (m, 9H), 6.84 (dd,  $J=1.3$  Hz, 4.6 Hz, 2H), 4.26 (s, 2H)

IR (KBr)  $\nu_{\max}$ : 1642, 1600, 1410  $\text{cm}^{-1}$

Mass,  $m/e$ : 389 ( $M^+$ ), 268 (base)

#### 実施例 79

3-(4-フルオロフェニル)-5-フェニルスルホニルアミノ-4-(4-ピリジル)イソキサゾールの合成  
アルゴンガス気流下、60%NaH 31mgをテトラヒドロフラン5mlに懸濁し、5-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)-4-(4-ピリジル)イソキサゾール150mgのテトラヒドロフラン溶液5mlを滴下した。室温で30分攪拌後、フェニルスルホニルクロリド114mgを滴下し、室温にて6時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、クロロホルムに懸濁後、塩を濾過し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー20g(溶出溶媒、クロロホルム:メタノール=100:1)にて精製し、褐色粉末の標題化合物3mg(収率:1.3%)を得た。

【0160】融点: 153.1~155.7°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.69 (d,  $J=3.5$  Hz, 2H), 8.10 (m, 2H), 7.60 (d,  $J=7.5$  Hz, 2H), 7.50~6.98 (m, 7H)

IR (KBr)  $\nu_{\max}$ : 1642, 1518, 1428, 1368, 1154  $\text{cm}^{-1}$

Mass,  $m/e$ : 395 ( $M^+$ )

#### 実施例 80

3-(4-フルオロフェニル)-5-(p-トルエンシルホニルアミノ)-4-(4-ピリジル)イソキサゾールの合成

実施例79と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

【0161】融点: 165.2~168.0°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.73 (dd,  $J=1.5$  Hz,  $J=4.4$  Hz, 2H), 8.04 (d,  $J=8.6$  Hz, 2H), 7.65~6.98 (m, 9H), 2.39 (s, 3H)

IR (KBr)  $\nu_{\max}$ : 3080, 1640, 1512, 1424, 1370, 1154  $\text{cm}^{-1}$

Mass,  $m/e$ : 409 ( $M^+$ ), 91 (base)

#### 実施例 81

(a) 3-クロロベンズアルデヒドオキシムの合成

実施例1の(a)工程と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

【0162】 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.09 (s, 1H), 7.60~7.25 (m, 5H)

Mass,  $m/e$ : 155 ( $M^+$ , base)

(b) N-ヒドロキシ-3-クロロベンゼンカルボキシミドイルクロリドの合成

実施例1の(b)工程と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

【0163】 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.92 (s, 1H) 7.87~7.61 (m, 2H), 7.49~7.23 (m, 2H)

Mass,  $m/e$ : 189 ( $M^+$ ), 111 (base)

(c) 5-アミノ-3-(3-クロロフェニル)-4-(4-ピリジル)イソキサゾールの合成

実施例1の(c)工程と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

【0164】 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.54 (dd,  $J=1.5$ , 4.4 Hz, 2H), 7.52~7.19 (m, 4H), 7.05 (dd,  $J=1.5$ , 4.4 Hz, 2H), 4.94 (brs, 2H)

Mass,  $m/e$ : 271 ( $M^+$ ), 63 (base)

#### 実施例 82

3-(3-クロロフェニル)-5-フェニルアセチルアミノ-4-(4-ピリジル)イソキサゾールの合成

実施例2と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

【0165】融点: 150.5~152.0°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.49 (dd,  $J=1.6$ , 4.5 Hz, 2H), 7.65 (brs, 1H), 7.47~7.08 (m, 9H), 6.90 (dd,  $J=1.6$ , 4.5 Hz, 2H), 3.76 (s, 2H)

IR (KBr)  $\nu_{\max}$ : 1712, 1638  $\text{cm}^{-1}$

Mass,  $m/e$ : 389 ( $M^+$ ), 91 (base)

#### 実施例 83

3-フェニル-5-フェニルアセチルアミノ-4-(4-ピリジル)イソキサゾールの合成

実施例2と同様の操作を行い、収率87%で標題化合物を得た。

【0166】融点: 184. 2~186. 4℃ (n-ヘキサノール)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8. 46 (dd,  $J=1. 5\text{ Hz}$ , 4. 6 Hz, 2H), 7. 61 (bs, 1H), 7. 50-7. 10 (m, 10H), 6. 89 (dd,  $J=1. 5\text{ Hz}$ , 4. 6 Hz, 2H), 3. 7

6 (s, 2H)

IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 1726, 1630, 1602, 1432, 1120  $\text{cm}^{-1}$

Mass,  $m/e$ : 355 ( $\text{M}^+$ ), 237, 118, 91 (base)

フロントページの続き

(51) Int. Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テームコード (参考)
A 61 K 31/44	ABN	A 61 K 31/44	ABN
	ACD		ACD
	ACJ		ACJ
	ACV		ACV
	ADA		ADA
	ADP		ADP
	ADU		ADU
	ADY		ADY
	ADZ		ADZ
	AED		AED
	AGZ		AGZ
(72) 発明者 山本 則夫 神奈川県川崎市多摩区中野島 1-20-1		(72) 発明者 朝鳥 章 神奈川県川崎市中原区下小田中 1-22-12-412	
(72) 発明者 慶野 勝幸 神奈川県川崎市宮前区小台 2-20-14-301		(72) 発明者 土井 知 神奈川県川崎市中原区下小田中 1-22-12-207	
(72) 発明者 松井 照明 神奈川県川崎市多摩区菅馬場 2-13-36 帝国臓器寮		(72) 発明者 小林 基博 神奈川県川崎市高津区千年 458-2	
(72) 発明者 金田 有弘 神奈川県川崎市中原区上小田中 5-14-6-26		(72) 発明者 佐藤 潤 神奈川県川崎市多摩区南生田 5-10-2	
(72) 発明者 太田 修治 神奈川県川崎市中原区下小田中 1-22-12-301		(72) 発明者 浅野 創 神奈川県川崎市多摩区菅馬場 2-13-36 帝国臓器寮	
(72) 発明者 斎藤 教久 神奈川県川崎市中原区上小田中 5-14-6-28		F ターム (参考) 4C063 AA01 AA03 BB01 BB09 CC51 DD04 DD12 EE01 4C086 AA01 AA02 AA03 BC67 GA08 GA09 MA01 MA04 NA14 ZA02 ZA36 ZA59 ZA66 ZA81 ZA89 ZB07 ZB11 ZB15 ZB26 ZB35 ZC20 ZC35 ZC54 ZC55	
(72) 発明者 佐藤 秀一郎 神奈川県川崎市中原区下小田中 1-22-12-312			